تصویر ابو عبدالرحمن الکردی

مقدمه‌ای بر سم‌شناسی

(تاکسیکولوژی)

نوشتهٔ
پروفسور جان تیمبرل

زیر نظر
دکتر فریبرز کیهانفر

ترجمهٔ
رومینا یمینی - پوپک رحیم‌زاده

بسم الله الرحمن الرحيم

مقدمه‌ای بر سم‌شناسی

(تاکسیکولوژی)

نوشتهٔ

پروفسور جان تیمبرل

زیر نظر

دکتر فریبرز کیهانفر

استادیار فارماکولوژی و تاکسیکولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران

ترجمهٔ

رومینا یمینی - پوپک رحیم‌زاده

انتشارات اطلاعات

تهران - ۱۳۷۶

Timbrell, John A. تیمبرل، جان

مقدمه‌ای بر سم‌شناسی (تاکسیکولوژی) / نوشته جان تیمبرل؛ زیرنظر فریبرز کیهانفر؛ ترجمهٔ رومینا یمینی، پویك رحیم‌زاده؛ ویراستار رومینا یمینی. ـ تهران: اطلاعات، ۱۳۷۶.

۲۷۲ص.

عنوان اصلی: .Introduction to Toxicology

۱. سم شناسی. الف. کیهانفر، فریبرز. ب. یمینی، رومینا، مترجم. ج. رحیم‌زاده، پویك، مترجم. د. یمینی، رومینا، ویراستار. هـ. عنوان.

۶۱۵/۹ TX۳

۷۱۳م ت

تیمبرل، پروفسور جان

مقدمه‌ای بر سم‌شناسی (تاکسیکولوژی)

زیرنظر دکتر فریبرز کیهانفر

ترجمهٔ رومینا یمینی، پویك رحیم‌زاده

ویراستار: رومینا یمینی، *حروف‌نگار:* فاطمه حلوایی، *صفحه‌آرا:* رحیم رمضانی

چاپ اول: ۱۳۷۶

تعداد: ۲۱۰۰ نسخه

حروفچینی، چاپ و صحافی: مؤسسهٔ اطلاعات

شابك ۹-۳۸۵-۴۲۳-۹۶۴ ISBN 964 - 423 - 385 - 9

فهرست مطالب

The School of Pharmacy
University of London
Department of Toxicology
Head of Department:
Professor J A Timbrell, BSc, PhD, DSc, MRCPath, FRSC, FIBiol
Glaxo Professor of Toxicology
Telephone & Fax: 0171 753 5811

This book was written with the intention of introducing the subject of toxicology at an accessible level to non specialist scientists and I hope to the educated layman. This is important because toxicology is a subject which impinges on all our lives wherever we live.

Introduction to Toxicology, originally written in English, has been translated into several languages, Japanese, Italian, German and now Farsi. It is very gratifying for me when this happens as it means that the book is truly becoming widely used. It may also mean that it is being required for new courses in toxicology which is also a positive development.

Therefore I am very pleased to endorse this translation into Farsi and to thank Dr. Keyhanfar for his efforts.

John Timbrell

مقدمهٔ پروفسور جان تیمبرل

این کتاب به منظور معرفی علم سم‌شناسی به صورت قابل فهم برای افراد غیر متخصص و آن‌طور که من امید داشتم برای متخصصین سایر رشته‌های علمی نگاشته شده است و این مسأله بسیار اهمیت می‌یابد چرا که علم سم‌شناسی بر زندگی همه افراد در هر کجا که باشند تأثیر می گذارد.

کتاب مقدمه‌ای بر سم‌شناسی (تاکسیکولوژی) که در اصل به زبان انگلیسی نوشته شده، تاکنون به چندین زبان زنده دنیا از جمله ژاپنی، ایتالیایی، آلمانی و اکنون به فارسی برگردانده شده و این مسأله باعث شادی و افتخار من است. ارائه ترجمه‌های متعدد از این کتاب به این معنی است که این کتاب به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفته و بعلاوه ضرورت طرح مباحث جدیدتری در علم سم‌شناسی را نیز عنوان می کند.

بنابراین، اینجانب بسیار مسرورم که برگردان کتاب حاضر را به زبان فارسی تأیید نموده و از دکتر کیهانفر در این زمینه تشکر و قدردانی نمایم.

جان تیمبرل

مقدمهٔ دکتر بیژن جهانگیری

در طول تاریخ رشته‌های مختلف علوم پدید آمده و بسیط و عمیق شده‌اند. تاکسیکولوژی یا سم‌شناسی نیز از چنین روندی تبعیت کرده است. تاکسیکولوژی را باید خواند و یاد گرفت و صد البته در آن پژوهش نمود.

عده‌ای در آن متخصص می‌شوند اما آشنایی با اصول تاکسیکولوژی بر همگان واجب است. متخصصین و دانشجویان غالب رشته‌های علوم پزشکی محتاج آشنایی با این رشته هستند. ابزار چنین آشنایی، خواندن است و خواندن. اما از آنجا که ذات تاکسیکولوژی وابسته به دوز (Dose) مواد مختلف است، خواندن و آموختن آن‌هم از مقدار و حجم و دوز تبعیت می‌کند. مطلوبترین اثر وقتی حاصل می‌شود که مطلوبترین دوز به کار برده شود و کتاب حاضر از چنین اصلی بدیهی تبعیت کرده است.

کتابی است به اندازه یا (Dose) مناسب برای علاقه‌مندان به آشنایی با اصول و کلیات تاکسیکولوژی.

آقای پروفسور جان تیمبرل و آقای دکتر فریبرز کیهانفر هر دو به دوز توجه داشته و در میان کتب مختلف تاکسیکولوژی دوز مناسب را انتخاب کرده‌اند. از طرف دیگر، هنگامی به خست متهم نخواهیم شد که با مصرف دوز حداقل، مطلوبترین نتیجه همه‌جانبه به دست آید. نگاهی به فهرست فصول کتاب گویای حُسن سلیقه و احاطه نویسنده محترم

آن می‌باشد.

با مطالعه این کتاب دوز لازم و کافی علم تاکسیکولوژی در قالبی مطلوب و مطبوع به خواننده تزریق خواهد شد!!!!

در این مورد خوانندگان محترم کتاب، پس از خاتمه مطالعه آن با من هم‌عقیده و هم‌رأی خواهند شد.

مفتخراً، تهیه برگردان فارسی کتاب حاضر را به دوست دانشمند و عزیزم آقای دکتر فریبرز کیهانفر تبریك گفته و توفیق‌های هرچه بیشتر را برای ایشان، از خداوند متعال آرزو دارم.

دکتر بیژن جهانگیری
استاد فارماکولوژی
دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمهٔ دکتر فریبرز کیهانفر

سم‌شناسی (تاکسیکولوژی) بخشی از علوم است که اثر قابل توجهی بر روی زندگی بشر و محیط‌زیست اطراف آن دارد. تصمیماتی که توسط سم‌شناسان اتخاذ می‌شود می‌تواند در زندگی هزاران انسان تأثیر بگذارد. عواقب یك تصمیم گیری نادرست، مانند ایجاد محدودیت در کاربرد یك ماده شیمیایی یا توصیه استفاده از یك ماده دارویی، می‌تواند منجر به اثرات سوء اقتصادی گردد و یا سلامت انسان و جامعه را به خطر اندازد. بدون شك مواد شیمیایی ساخت بشر اثر بسزایی در کیفیت زندگی و توسعه بهداشت در کشورهای توسعه‌یافته داشته است. علم سم‌شناسی محدود به ارزیابی ایمنی مواد شیمیایی نمی‌شود. ترکیبات سمی به طور طبیعی در محیط‌زیست و غذا نیز یافت می‌شوند و یا در اثر فعالیت انسان تولید می‌گردند. سم‌شناسی نقش مهمی در تشخیص مواد سمی نامطلوب و نحوه کنترل آنها ایفا می‌کند. توسعه صنایع شیمیایی در حالی که منافع اقتصادی و بهداشتی برای جامعه فراهم آورده، مشکلات خاص خود را نیز به همراه داشته است. به همین دلیل امروزه قوانین بسیار محدودکننده‌ای در کنترل و معرفی مواد شیمیایی جدید تدوین شده است. این قوانین در اصل در هر کشوری متفاوت می‌باشد لیکن در سالهای اخیر سازمانهای بین‌المللی مانند جامعه اروپا یا سازمان توسعه همکاریهای اقتصادی کشورهای مشترك‌المنافع قوانینی برای کنترل مواد شیمیایی وضع نموده‌اند. خوشبختانه کشورهای

مختلف در مورد نحوه استفاده صحیح از مواد شیمیایی موجود و مواد شیمیایی جدیدی که به بازار عرضه می‌شود متفق‌القول هستند.

توجه روزافزون به اثرات مضر داروها، آفت‌کشها، افزودنیهای خوراکی و مواد شیمیایی صنعتی موجب شده است که سم‌شناسی در بسیاری از دوره‌های کارشناسی و کارشناسی ارشد، به عنوان یك رشته مستقل آموزشی و یا به عنوان بخشی از رشته‌های داروسازی، داروشناسی و بیوشیمی مطرح گردد. این کتاب بی‌نظیر در اصل یك کتاب مقدماتی عمومی در مورد سم‌شناسی است. نویسنده این کتاب در تلخیص مطالب وسیع و پراکنده این مبحث گسترده، به شیوه‌ای کاملاً ساده و قابل درك، بسیار موفق بوده است. اصول بنیادین سم‌شناسی در فصول مقدماتی کتاب همراه با مثالهایی دقیق توضیح و نشان داده شده است. «مقدمه‌ای بر سم‌شناسی» نه تنها برای دانشجویان و اساتید، بلکه برای دانشمندان فعال در زمینه‌های مرتبط و در صنعت، کتابی ارزشمند و پرفایده به شمار می‌آید. این کتاب مقدمه جامعی از علم سم‌شناسی را در اختیار مسئولین، کارکنان و کلیه افرادی که به نحوی با اثرات ترکیبات شیمیایی بر محیط سروکار دارند، قرار می‌دهد.

فهرست منابع در پایان هر فصل، ترجمه نشده و به زبان اصلی ارایه گردیده است تا خوانندگان بتوانند در صورت لزوم با در اختیار داشتن املای صحیح نام کتاب، نویسنده و سایر اطلاعات، براحتی به منبع مورد نظر خود رجوع نمایند.

شکل‌ها و جدولها تا جایی که به درك مفاهیم کتاب لطمه‌ای نمی‌زند، ترجمه شده و از ترجمه برخی از شکل‌ها و جدولها که ترجمه آن خواننده را در درك مفهوم مورد نظر دچار مشکل می‌نماید، صرفنظر گردیده است.

در پایان از خانم رومینا یمینی، دانشجوی کارشناسی ارشد رشته زبان‌شناسی دانشگاه شهید بهشتی، و خانم پوپك رحیم‌زاده، دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران، که با علاقه وافر به علم تاکسیکولوژی در امر ترجمه و ویرایش این کتاب زحمات فراوانی را متحمل گردیده و در این امر بسیار موفق بوده‌اند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نمایم.

همچنین از کلیه افرادی که به طور مستقیم یا غیرمستقیم در امر تهیه و چاپ این کتاب مرا یاری نموده‌اند، بویژه از آقای دکتر بیژن جهانگیری برای تشویق و ایجاد

انگیـزه‌های لازم، خانم دکتر معصومه شفیعی برای همفکری و همکاری صمیمانه در امر چاپ و نشر، خانم مریم احمدی جهت بازخوانی و تنظیم کتاب و آقای کریم زمانی و همکارانشان در واحد انتشارات مؤسسه اطلاعات صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نمایم.

فریبرز کیهانفر

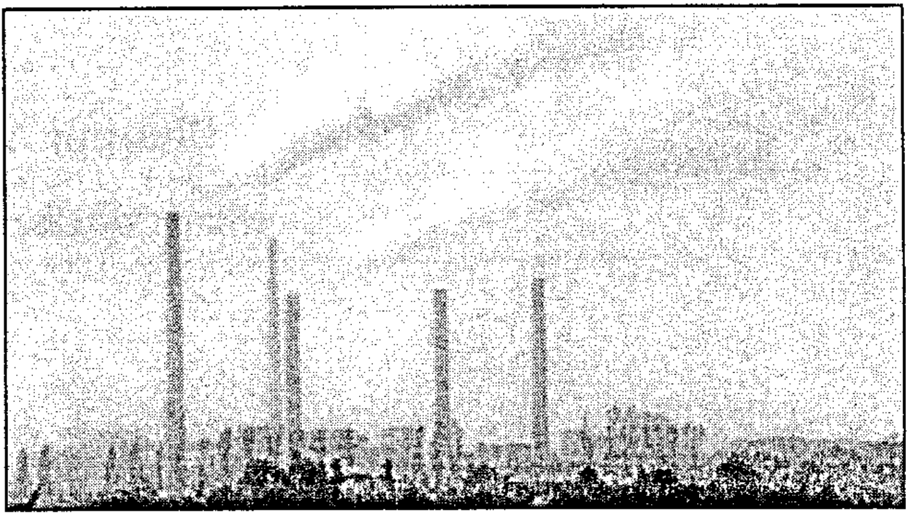
فصل اول

کلیات

سم‌شناسی بررسی فرآیندهای زیانبار میان مواد شیمیایی و سیستم‌های بیولوژیك و زنده می‌باشد. در دنیای مدرن کنونی انسانها، حیوانات و گیاهان به طور فزاینده‌ای در معرض گونه‌های بسیاری از مواد شیمیایی قرار می گیرند. این مواد شیمیایی طیف وسیعی از عناصری که قابلیت سمی بودن را در خود نهفته دارند، از فلزات و مواد معدنی گرفته تا ملکولهای پیچیده آلی دربر می گیرد. بررسی اثرات پاتولوژیك، بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی این مواد موضوع مورد علاقه سم‌شناسان است. سم‌شناسی نیز مانند پزشکی بحثی دقیق و دیدگاهی چند بُعدی برمی‌انگیزد که شامل بخش‌های متعددی می‌شود و این خود موجب شده است که سم‌شناسی یکی از جالب‌ترین و بحث‌برانگیزترین شاخه‌های علوم تحقیقاتی به شمار آید. مبحث سم‌شناسی به کارگیری دانش بنیادین بیوشیمیایی، شیمیایی، پاتولوژی و فیزیولوژی و در کنار آن مشاهدات تجربی جهت دستیابی به علت از هم پاشیدگی یك سیستم بیولوژیکی توسط مواد بخصوص که منجر به بروز اثرات سمی می‌شود را دربر می گیرد.

در حال حاضر حدود ۶۵۰۰۰ ماده شیمیایی در ایالات متحده آمریکا تولید و سالانه ۵۰۰ الی ۱۰۰۰ ماده جدید شیمیایی به آن افزوده می‌شود. با توجه به افزایش تعداد مواد

شیمیایی که ممکن است محیط اطراف ما را تحت تأثیر خود قرار دهند (شکل ۱ـ ۱)، کسب آگاهی نسبت به تأثیرات سمی این مواد و سعی در سنجش و ارزیابی اثرات سمی آنها بیش از پیش اهمیت می‌یابد.



شکل ۱ـ۱.
سم شناسی به مواجهه سیستم‌های زنده محیط با انواع گوناگون مواد سمی می‌پردازد.

در سالهای اخیر سطح آگاهی افراد نسبت به مسأله مواجهه انسان و حیوانات با مواد شیمیایی که دارای خواص سمی بالقوه می‌باشند، افزایش یافته است. شاید راشل کارسون[1] یکی از اولین کسانی باشد که این مسأله را در کتاب خود به نام بهار خاموش[2] مورد توجه عموم قرار داد. در این کتاب تأثیرات مخرب مواد آفت‌کش بر روی گیاهان و جانوران محیطی آمریکای شمالی مورد بررسی قرار گرفته است. همان طور که افران[3] در کتاب خود به نام علم مکاشفه (سرطان و دروغ بزرگ)[4] توضیح داده است، کارسون و برخی

---

1. Rachel Carson
2. Silent Spring
3. Efron
4. The Apocalyptics, Cancer and The Big Lie (1984)

دانشمندان پس از وی احتمالاً در مورد خطرات مواد شیمیایی مبالغه نموده‌اند. اما کتاب او حاوی پیامی روشن بود مبنی بر اینکه بشر باید بینش لازم را نسبت به مواد شیمیایی مصنوعی که محیط اطرافش را تحت تأثیر قرار می‌دهد، به دست آورد و کمتر کسی بوده است که با این نظریه مخالف باشد. بر این اساس بعد دیگری از سم‌شناسی ایجاد گردید که جنبه‌های اجتماعی، اخلاقی و قانونی مواجهه افراد با خطرات ناشناخته و غیر قابل پیش‌بینی مواد شیمیایی را در بر می گرفت. ارزیابی و تعیین میزان خطرات سموم از اهمیت بسزایی برخوردار است چرا که این امر از وظایف اصلی سم‌شناسان به شمار می آید. بنابراین سم‌شناسی به عنوان مبحثی جدید در جوامع امروزی نقش مهمی ایفا نموده و متعاقباً به طرز چشمگیری گسترش می‌یابد.

تاریخچه سم‌شناسی

سم‌شناسی را بررسی سموم نامیده‌اند، اما این خود موجب طرح سؤال دیگری می‌شود که «سم‌چیست؟». سموم در برگیرنده طیف وسیعی هستند که از آلکالوئیدهای گیاهی موجود در طبیعت تا گازهای عصبی مصنوعی را شامل می‌شوند. هر ماده‌ای که بر روی سیستم زنده تأثیر مضر بگذارد سم به شمار می‌آید، ولی این ما هستیم که یك ماده را بسته به عملکرد آن سمی یا غیرسمی در نظر می گیریم. به عنوان مثال انسانها به کمك آنتی‌بیوتیك‌هایی چون پنی‌سیلین، با باکتریهای مضر مقابله می‌نمایند، از طرفی نیز با گاز جنگی فسژن یکدیگر را از بین می‌برند. بنابراین فسژن و پنی‌سیلین هر دو به معنای واقعی کلمه، سم به شمار می‌آیند، اما از نظر ما این دو کاملاً با یکدیگر متفاوتند.

از زمانی که بررسی سموم به صورت حرفه‌ای کاملاً علمی درآمده است مدت زمان زیادی نمی گذرد. در گذشته بررسی سموم عموماً هنر ویژه قاتلین و تروریست‌ها بود. سم به عنوان اسلحه‌ای نافذ و بی‌صدا، نقش مهمی در طول تاریخ بشر ایفا نموده است. بشر اولیه ازسموم طبیعی موجود در حیوانات و گیاهان باخبر بود و درعمل از آنها در سلاحهای خود بهره می‌جست.

کلمه توکسیکولوژی[1] (سم‌شناسی) ازکلمات توکسیکن[2] (ماده‌ای سمی) که نوك تیرها را به آن آغشته می‌نمودند و توکسیکو[3] (کمان) مشتق می‌شود. به نظر می‌رسد مطالعه سموم از ۱۵۰۰ سال پیش از میلاد آغاز شده باشد، چرا که در نخستین مجموعه یادداشتهای پزشکی، ابرز پاپیروس[4]، مراجع و دستورالعمل‌هایی برای سموم داده شده است. مصریان قدیم قادر به تقطیر پروسیك اسید[5] از هسته هلو بودند و سمومی چون آرسنیك[6]، ریشه تاج‌الملوك[7] و تریاك[8] نیز همان گونه که حدود ۹۰۰ سال پیش ازمیلاد در وداس[9] به ثبت رسیده است در پزشکی هندو جزو سموم شناخته شده به شمار می‌آمده است. چینیان باستان نیز برای زهرآگین نمودن تیرهایشان از ریشه تاج‌الملوك استفاده می‌کردند. یادداشتهای سقراط (۴۰۰ سال پیش از میلاد) حاکی از آن بود که یونانیان باستان نسبت به سموم و اصول سم‌شناسی بویژه درمان مسمومیتهای ناشی از جذب مواد سمی شناخت کامل داشتند. در یونان باستان مسموم کردن امری بسیار متداول بوده است بنابراین به بررسی سموم، بویژه تهیه پادزهرها اهمیت زیادی می‌دادند، تا حدی که به نیکاندر اهل کولوفون[10] (پزشك آتالوس پادشاه باتنیا)[11]، اجازه دادند که اثر سموم را بر روی محکومین جنایی آزمایش نماید. نتایج مطالعات وی رساله‌ای بود در زمینه پادزهر سموم خزندگان ومواد سمی (تریاق و آلکسیفارمیکا)[12] و معرفی ۲۲ سم بخصوص از جمله سرب سفید یا

1. Toxicology
2. Toxicon
3. Toxikos
4. Ebers Papyrus
5. Prussic acid
6. Arsenic
7. Aconite
8. Opium
9. Vedas
10. Nicander of Colophon (185-135 BC)
11. Attalus, King of Bythnia
12. Theriaca and Alexipharmica

سروز[۱]، اکسید سرب[۲]، تاج‌الملوك[۳]، کانتارید[۴]، شوکران[۵]، هیوسین (سیکران)[۶]، تریاك و چای بذرك[۷] را جهت افزایش حالت تهوع و مکیدن سم از ناحیه گزیده شده توسط حیوان سمی را به عنوان درمان مسمومیتها توصیه می‌نمود. پادشاه مسرودیطوس[۸] نیز از محکومین جنایی جهت تحقیق در مورد پادزهر سموم و مواد سمی استفاده می‌نمود. وی همواره با مخلوطی از ۵۰ پادزهر گوناگون خود را از خطر سموم مختلف مصون نگاه می‌داشت. در افسانه‌ها آمده است که وقتی او مجبور به خودکشی گردید، قادر نبود خود را مسموم نماید. کلمه مسرودیط (به معنای پادزهر) از نام او گرفته شده است.

اولین بار ۸۲ سال پیش از میلاد سولا[۹] در روم قانونی جهت مقابله با مصرف بی‌رویه سموم وضع نمود. ۵۰ سال پس از میلاد دیوسکورید[۱۰]، پزشك یونانی با طبقه‌بندی سموم به سه دسته حیوانی، گیاهی و معدنی و پی بردن به ارزش مواد قی‌آور در درمان مسمومیت به علم سم‌شناسی خدمت بسیار شایانی نمود. رساله وی در مورد دارو[۱۱] تا ۱۵ قرن بزرگترین اثر در زمینه سم‌شناسی به شمار می‌آمد.

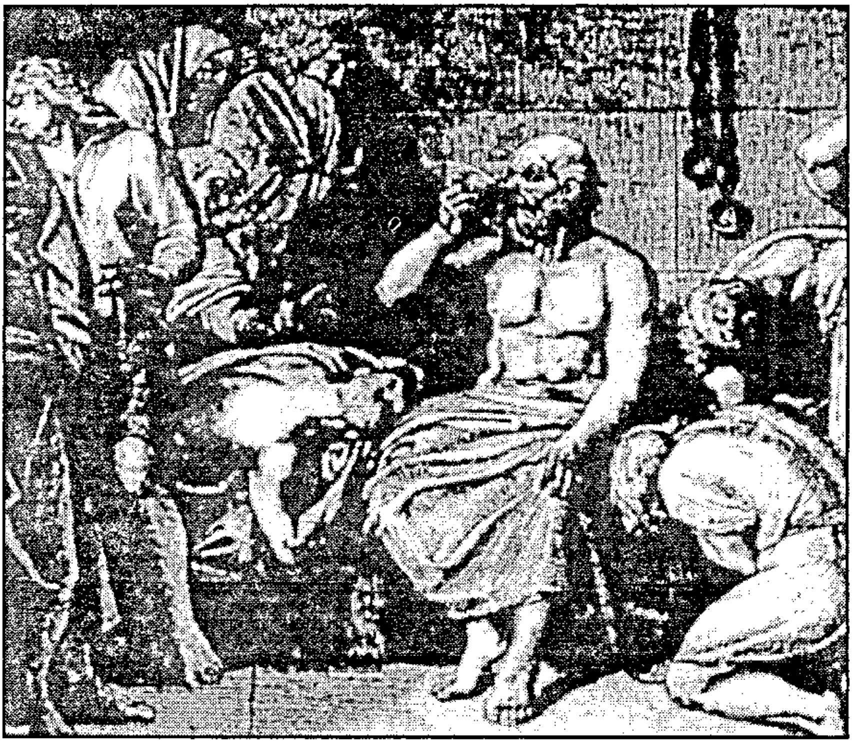
با این اوصاف خاستگاه سم‌شناسی را می‌توان در به کارگیری سموم جهت به قتل رساندن، خودکشی و ترورهای سیاسی جست‌وجو نمود. به عنوان مثال معروف است که سقراط با سم شوکران اقدام به خودکشی نمود (شکل ۲ـ۱). موارد بسیاری وجود دارد که از سموم جهت مقاصد پلید استفاده شده است، مانند مسموم کردن کلادیوس[۱۲] و پسرش

1. Ceruse (white lead)
2. Litharge (lead oxide)
3. Aconite (wolfsbane)
4. Cantharides
5. Conium (hemlock)
6. Hyoscyamus (henbane)
7. Linseed tea
8. King Mithridates
9. Sulla
10. Dioscorides
11. Materia Medica
12. Claudious

بریتانیکوس[1] با سم آرسنیك، به این ترتیب که نرو[2] سم‌شناس متبحری را به کار گمارد و او آرسنیك را در آبی که برای خنك کردن سوپ به کار می‌رفت، ریخت و به این ترتیب پیشمرگ پادشاه آن را تچشید. با به کارگیری بی‌رویه سموم در راههای نادرست، ارایه درمانی برای آن ضروری به نظر می‌رسید. مائی مونید[3] کتابی به نام سموم و پادزهر آنها[4] نوشت و در آن برخی از درمانهایی را که مؤثر به نظر می‌رسید، به تفصیل بیان نمود. در قرون وسطی بویژه در ایتالیا مسموم کردن افراد به منظور اهداف سیاسی به طرز جنون‌آمیزی رونق داشته است که از جمله آنها رسوایی خانواده بورژیا[5] را در قرن پانزدهم و شانزدهم می‌توان نام برد. در ایتالیای قرن هفدهم زنی به نام توفانا[6] لوازم آرایشی تهیه نمود که دارای آرسنیك (آکوآ توفانا)[7] بود و برای از میان برداشتن رقبای ناخواسته، همسران و دشمنان به کار می‌رفت. کاترین دومدیسی[8] نیز سمومی تهیه و آنها را بر روی افراد فقیر و بیمار فرانسه آزمایش می‌نمود، سپس کلیه علایم و عوارض بالینی این سموم را ثبت می‌کرد. یکی از جالب‌توجه‌ترین شخصیت‌های تاریخی در پیشبرد دانش سم‌شناسی پاراسلسوس[9] بود که به اهمیت آزمایش سموم پی برده و از دیدگاه علمی به بررسی سم‌شناسی پرداخت. او خواص درمانی و سمی مواد را از یکدیگر بازشناخت و دریافت که این دو ممکن است قابل تشخیص ازیکدیگر نباشند مگر از طریق تعیین میزان مصرف (دوز). بنابراین مبحث رابطه میان دوز ـ پاسخ[10] بیش از پیش مورد توجه قرار گرفت.

---

1. Britannicus
2. Nero
3. Maimmonides
4. Poisons and their Antidotes
5. Borgias
6. Toffana
7. Aqua Toffana
8. Catherine de Medici
9. Paracelsus
10. Dose-Response Relationship



شکل ۲ـ۱.
سقراط در حال نوشیدن شوکران، سم رایج در شهر آتن، تجدید چاپ با کسب مجوز از نگارخانه مری ایوانز در لندن.

شخصیت جالب توجه دیگر در زمینه سم‌شناسی اورفیلا[1]، پزشك اسپانیایی بود که سم‌شناسی را به عنوان مجموعه‌ای جداگانه شناسایی و با اختراع ابزاری جهت کشف مواد سمی و اثبات وقوع مسمومیت، به سم‌شناسی جنایی پرداخت. از آن پس دانش سم‌شناسی به شیوه علمی‌تری توسعه یافت و بررسی مکانیزم عمل سم را نیز شامل گردید. کلود برنارد[2] معتقد بود که بررسی اثرات مواد روی سیستم‌های بیولوژیك باعث افزایش سطح آگاهی ما نسبت به آن سیستم‌ها می‌شود. وی محل تأثیر کورار[3] را در پایانه‌های عصبی یا در

1. Orfila
2. Claude Bernard
3. Curare

نقطه اتصال عصب و ماهیچه‌شناسایی نمود. بعدها سررادولف پیترز[1] به بررسی مکانیزم عمل گازهای جنگی آرسنیك پرداخت و پادزهر مؤثری به نام بال[2] تهیه نمود. موارد دیگر شامل سیانید[3]، که بازدارنده فسفریزاسیون اکسیداسیونی[4] است وسیترات فلوئور[5] که بازدارنده ویژه اکونیتاس[6]، یکی از آنزیمهایی است که در چرخه کربس[7] دخالت دارد. از هر دو ترکیب به طور آزمایشی جهت کمك به شناسایی فرآیندهای بیوشیمیایی طبیعی استفاده شده است.

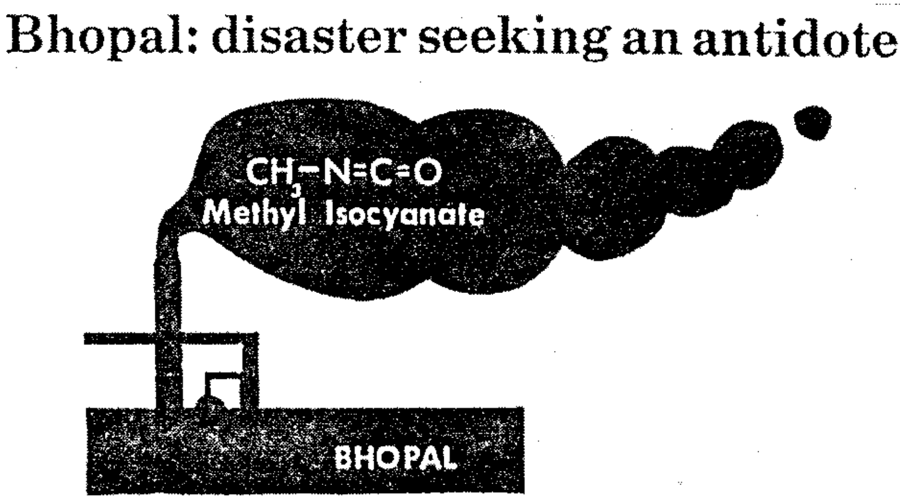
امروزه دانش سم‌شناسی گسترده‌تر از آن شده است که تنها به کاربرد سموم جهت مقاصد پلید و تهیه پادزهر آنها بپردازد. تعداد بی‌شمار و روبه افزایش (+۶۵۰۰۰) مواد شیمیایی مصنوعی پیرامون ما که ممکن است بالقوه در معرض آنها قرار گیریم، به سم‌شناسی جلوه ویژه‌ای می‌بخشد. این افزایش بیانگر لزوم بررسی اصولی مواد سمی توسط کارخانجات تولیدکننده آنها و تدوین قوانینی جهت نظارت بر تولید این مواد است. این امر به نوبه خود موجب گشایش نمایندگیهای قانونگذاری دولتی جهت اجرای قوانین تصویب شده گردیده است.

برخی ازحوادث ناگوار صنعتی که اخیراً به وقوع پیوسته است، ضرورت آگاهی از میزان سموم موجود در موادی که در صنعت، داروها و افزودنیهای خوراکی به کار می‌روند را بیش از پیش با اهمیت می‌سازد. این آگاهی جهت پیشبرد درمان مؤثر و سریع تأثیرات سمی و همچنین درمان مسمومیتهای ناشی از مصرف بیش از حد با مسمومیتهای سهوی ضروری به نظر می‌رسد. به عنوان مثال، درسال ۱۹۸۴ یکی از ناگوارترین حوادث صنعتی در شهر بوپال هندوستان رخ داد. در این حادثه یك کارخانه تولیدکننده

---

1. Sir Radolph Peters
2. Biritish Anti - Lewsite
3. Cyanide
4. Oxidative Phosphorylation
5. Fluorocitrate
6. Aconitase
7. Krebs Cycle

حشره‌کشهای کارباریل[1] دچار نشت مقادیر معتنابهی از ترکیبات بسیار مهلك متیل ایزوسیانات[2] گردید (شکل ۳ـ۱). از آنجا که در مورد سمیت این ماده اطلاعات محدودی در دست بود، شیوه درمان قربانیان این حادثه نامطمئن و نامناسب به نظر می‌رسید.



شکل ۳ـ۱.
سرفصل فوق حاکی از آن است که حتی یك سال پس از فاجعه بوپال در هند که طی آن دهها هزار نفر در اثر سم شیمیایی متیل ایزوسیانات کشته و مصدوم گردیدند، هنوز هم درمان یا پادزهری برای این ماده سمی یافت نشده است. این سم به طور تصادفی از یك کارخانه مواد شیمیایی نشت نموده بود.
اقتباس قانونی از سرفصل روزنامهساندی تایمز، اول دسامبر ۱۹۸۵.

دلیل مهم دیگر برای تعیین میزان سمیت مواد شیمیایی و سایر بررسیهای مربوط به آن، دسته‌بندی کردن این مواد بر اساس نوع خطری که به دنبال دارند اعم از سمی، انفجاری یا قابل اشتعال می‌باشد. این امر به تصمیم گیری در امور تجاری و طبقه‌بندی این مواد کمك می‌کند. ما در زندگی روزمره به شیوه‌های گوناگون در معرض ترکیبات سمی یا بالقوه سمی قرار می‌گیریم بنا بر این واضح است که سم‌شناسی به عنوان یکی از مهمترین

1. Carbaryl
2. Methyl isosyanate

مباحث علمی جامعه مطرح گردد. اهمیت این مسأله هنگام بررسی انواع سموم و شیوه‌های مواجهه با آنها، هر چه بیشتر آشکار می‌شود. اصولاً در کلیه مواد شیمیایی پیرامون ما که هر لحظه ممکن است در معرض آنها قرار گیریم، نظم و طبقه‌بندی خاصی به چشم می‌خورد. با در نظر گرفتن این مطلب ممکن است این سؤال ایجاد شود که «آیا همه مواد شیمیایی سمی هستند؟». شاید این جمله که: ماده شیمیایی بی خطر وجود ندارد و تنها شیوه به کارگیری این مواد است که خطرناك یا بی خطر بودن آنها را تعیین می کند، بتواند پاسخی برای پرسش فوق باشد.

انواع مواد سمی

موادسمی بسته به نحوه مواجهه افراد با این مواد، به طبقات گوناگون ازجمله: داروها، افزودنیهای خوراکی، آفت کشها، مواد شیمیایی صنعتی، آلوده کننده‌های محیطی، سموم طبیعی و خانگی تقسیم‌بندی می‌شوند که در اینجا به طور مختصر معرفی گردیده و جزئیات هر یك در فصول آینده به تفصیل مورد بررسی قرار خواهند گرفت.

داروها

درغرب اکثر مردم طی دوران زندگی خود حداقل یك یا چند نوع دارو مصرف نموده‌اند. داروها به گونه‌ای تهیه می‌شوند که بتوانند بر سیستم‌های بیولوژیکی کاملاً تأثیر بگذارند و متعاقباً این امر موجب افزایش خواص سمی بسیاری از آنها گردیده است. مسمومیت دارویی ممکن است ناشی از مصرف بیش از حد دارو یا تأثیر معکوس و غیرعادی آن بر بدن باشد که نمونه‌هایی از هر دو حالت در فصل ۴ به تفصیل مورد بررسی قرارخواهد گرفت.

داروها از نظر ساختمان شیمیایی کاملاً با هم متفاوتند و اصولاً طیف وسیعی از تغییرات بیولوژیکی از داروها ناشی می‌شود. احتمالاً داروها تنها مواد خارجی موجود در یك فعالیت بیولوژیکی شناخته شده هستند که بشر عمداً آن را به کار برده است. الکل وسیگار نیز از دسته داروهایی محسوب می‌شوند که افراد علی‌رغم آگاهی از خواص سمی آنها، به دلیل تأثیرات بیولوژیکی کاذبی که در بدن ایجاد می کنند، آنهارا مورد مصرف قرار

می‌دهند. از آنجا که بشر گوشت وفرآورده‌های لبنی را از حیوانات دریافت می کند، بررسی داروهای مورد مصرف در دامپزشکی اهمیت زیادی پیدا می کند که در این فصل (و در فصل دوم) به آن پرداخته خواهد شد.

افزودنیهای خوراکی

این مواد دسته دوم مواد خارجی هستند و با وجود اینکه مستقیماً مورد مصرف قرار می گیرند، معمولاً تأثیرات بیولوژیکی ناچیزی دارند. امروزه افزودنیهای بسیار متنوعی جهت تغییر طعم یا رنگ، جلوگیری از فساد و یا تغییر ماهیت ماده غذایی به آن افزوده می‌شود. بسیاری از موادی که دارای خواص سمی بالقوه هستند نیز ممکن است در اثر پخته شدن غذا به ماده مسموم کننده تبدیل شوند که این مبحث در فصول آینده مورد بررسی قرار خواهد گرفت. همان طور که گفته شد، داروها و فرآورده‌های جنبی آنها که در دامپزشکی کاربرد دارند نیز ممکن است در مواد غذایی یافت شوند. اکثر این مواد، چه طبیعی و چه مصنوعی، ممکن است در مقادیر بسیار ناچیز در مواد غذایی وجود داشته باشند که عموماً از تأثیرات سمی آنها در درازمدت اطلاع کافی در دست نیست. این مواد در رژیم غذایی روزانه بسیاری از افراد به چشم می‌خورد. گرچه هنوز دلایل معتبر کافی در دست نیست، اما آنچه مسلم است برخی از افزودنیها دارای تأثیرات جانبی هستند و آگاهی عمومی نسبت به این مطلب موجب شده است که تهیه و تولید مواد خوراکی به گونه‌ای باشد که مواد غذایی عاری از افزودنیها نیز در قفسه‌های سوپرمارکت به چشم بخورد.

مواد شیمیایی صنعتی

مواد شیمیایی با آلودگیهای محیطی بی‌ارتباط نیستند. این مواد ممکن است در کارگاهها هنگام مصرف، فرمول‌بندی یا ساخت یك خطر مستقیم به شمار آیند. گونه‌های بسیار متنوعی از مواد شیمیایی پرخطر وجود دارند که ممکن است در صنایع گوناگون به کار برده یا ساخته شوند. به بیان کلی‌تر مواجهه با مواد شیمیایی ممکن است تماس با حلالهای مورد مصرف در عکاسی و یامایع غلط گیر تایپیست‌ها را نیز شامل گردد. گرچه تماس با این مواد با اجرای محدودیتهای کاربردی، قانوناً تحت کنترل قرار گرفته است، اما با نگاهی واقع‌بینانه به این قضیه، به این نتیجه می‌رسیم که به کارگیری این مواد در درازمدت می‌تواند

خطرناك باشد، یعنی امکان مواجهه سهوی حاد با این مواد همواره وجود دارد. پیشرفت کُند و طولانی بیماریهایی چون سرطان در اکثر موارد تشخیص علت بیماری را مشکل می‌سازد. یعنی تعیین علت بیماری نیاز به بررسی بیماری و ایجاد ارتباط میان بیماری و ماده سمی ساخته شده دارد.

آلوده کننده‌های محیطی

منبع اصلی آلودگی از طریق فرآیندهای صنعتی، انتشار عمدی موادی از قبیل آفت‌کشها در محیط است. دود حاصل از نیروگاهها و کارخانجات یکی از رایج‌ترین و نه عمده‌ترین آلوده کننده‌ها به شمار می‌آید. گرچه فرآورده‌های صنعتی عموماً تحت کنترل قرار دارند، اما امکان اینکه کارخانجات مواد قویتری را در اندازه‌های کوچکتر تولید و عرضه نمایند، وجود دارد. آلوده کننده‌های محیطی ممکن است در هوا، آب دریاها و رودخانه‌ها و یا در سطح زمین انتشار یابند. دود اگزوز اتومبیل‌ها با سموم متعدد شناخته شده موجود در آن یکی از منابع اصلی آلودگی به شمار می‌آید.

آفت‌کشها عمداً بر محصولات و زمینهای کشاورزی پاشیده می‌شوند و آلودگی از طریق خود محصول، آب آشامیدنی یا هوا انتقال می‌یابد. مشکل اساسی با آفت‌کشها پایداری آنها در محیط و افزایش غلظت آنها ضمن چرخش در زنجیره غذایی است.

سموم طبیعی

بسیاری از گیاهان و جانوران جهت تهاجم یا دفاع از خود مواد سمی تولید می‌کنند. سموم طبیعی حیوانات، گیاهان و باکتریها گونه‌های بسیار متنوعی از مواد شیمیایی با تأثیرات سمی گوناگون هستند که از عوامل عمده مسمومیت در انسانها به شمار می‌آیند. با توجه به اینکه بعضی از سمی‌ترین مواد شناخته شده توسط بشر منشأ طبیعی دارند، جملهٔ «**هر آنچه طبیعی است، بی‌خطر است**»، که اخیراً توسط برخی افراد به کار برده می‌شود، کاملاً نادرست به نظر می‌رسد. سموم طبیعی از طریق مواد غذایی آلوده، خوردن اتفاقی گیاهان یا حیوانات سمی و یا از راه نیش زدن و گاز گرفتن، اثرات سمی خود را اعمال می‌کنند.

سموم خانگی

این سموم برخی از موادی را که در موارد فوق به آن اشاره شد از جمله آفت کشها، داروها و حلالها را شامل می‌شود. تماس با این گونه ترکیبات معمولاً دارای اثرات حاد وشدید است تا خفیف و مزمن. بسیاری از تمیز کننده‌های خانگی محرك و برخی التهاب آور می‌باشند و تماس با این گونه مواد موجب آسیب‌های شدید پوستی و چشمی می‌شود. خوردن برخی از مواد شیمیایی خانگی مانند سفید کننده‌ها و سودسوزآور در مقادیر زیاد، می‌تواند ضایعات شدیدی به بافت مری و معده وارد سازد. برخی از داروها و آفت کشهای رایج که غالباً در منازل یافت می‌شوند نیز بسیار سمی هستند. به عنوان مثال علف کش پاراکوآت[1] و داروی پاراستیومول[2] (استامینوفن) هر دو مواد سمی هستند که موجب مسمومیتهای منجر به مرگ در انسانها می‌شوند.

شیوه‌های قرارگرفتن درمعرض سموم

در برخی موارد ماهیت سمی تعیین کننده شیوه مواجهه با آن است. به عنوان مثال، گازها و بخارات ایجاد مشکلات تنفسی و مایعات اغلب تولید ناراحتیهای پوستی می کنند. تماس با بسیاری از مواد شیمیایی صنعتی در درازمدت غالباً ایجاد مسمومیتهای مزمن می‌نمایند در حالی که مواد شیمیایی خانگی معمولاً منجر به مسمومیتهای شدید ناشی از يك بار تماس اتفاقی با این مواد می‌شود.

شیوه‌های مواجهه با این سموم به طور مختصر در این مقدمه مورد بحث قرار می گیرد، اما در فصول آتی این مبحث به تفصیل مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

مصرف عمدی مواد سمی

روزانه و در برخی موارد در درازمدت، میلیونها نفر از داروها و افزودنیهای خوراکی استفاده می کنند. مصرف این گونه مواد بویژه به طور مکرر یا مداوم، ایجاد اثرات جانبی

1. Paraquat
2. Paracetamol

ازجمله واکنش‌های آلرژیك می‌نماید. مصرف درازمدت الکل و سیگار نیز ممکن است در بسیاری از افراد اثرات سمی جانبی ایجاد نماید.

تماس با مواد سمی در محیط کار

تماس با ترکیبات سمی در محل کار عموماً مداوم و مزمن و اغلب تنفسی یا پوستی است و به همین دلیل بیماریهای ریوی و آماسهای پوستی از بیماریهای رایج صنعتی به شمار می‌روند. تماس شدید با سموم ممکن است در اثر یك تصادف، مانند انفجار، انسداد، نشت یا به دلیل عملکرد نادرست برخی افراد به وجود آید. به عنوان مثال هنگام پاکسازی لوله‌های راکتور آغشته به حلالها، تماس بیش از حد با این مواد ممکن است موجب مسمومیتهای شدید گردد.

تماس محیطی با مواد سمی

ضایعات کارخانه‌ها که گاهی ناچیز اما در اکثر موارد مداوم می‌باشند، به صورت گاز یا مایع، موجب آلودگی محیط اطراف و یا در سطح گسترده‌تر، باعث آلودگی دریاها، اقیانوسها یا هوای سایر کشورها می‌گردد. این نحوه تماس با مواد شیمیایی معمولاً بسیار حاد است، اما وقوع این گونه حوادث در کارخانه‌ها که موجب تماس شدید ساکنان منطقه با این گونه مواد گردد، مانند فاجعه بوپال و سوسو[1]، بسیار محدود و انگشت شمار است. تماس با گازهایی چون دی اکسید گوگرد، اکسیدهای نیتروژن و مونواکسید کربن در نواحی صنعتی و در مناطقی به چشم می‌خورد که دارای ترافیك سنگین می‌باشند. این گازها ممکن است عوارض شدیدی ایجاد نمایند اما از اثرات سمی مزمن این نوع گازها اطلاع چندانی در دست نیست.

تماس محیطی با حشره‌کشهایی که موجب آلودگی هوا، غذا و آب می‌شوند نیز از اهمیت بسزایی برخوردار است. مصرف بی‌رویه اسپری‌های مختلف موجب شده است که بسیاری از افراد از راه غذا یا هوا در معرض سموم حشره‌کشها یا ضایعات ناشی از آن قرار گیرند.

1. Seveso

مسمومیتهای سهوی

این نوع مسمومیت معمولاً از نوع حاد است تا مزمن. داروها، حشره کشها، تولیدات سمی خانگی و سموم طبیعی از عوامل ایجادکننده این مسمومیت به شمار می آیند که بیشتر در میان کودکان وبزرگسالان رواج دارد. همان طور که مصرف بیش از اندازه دارو ایجاد مسمومیت می کند، خوردن سهوی یك گیاه سمی، دارو یا مایع تمیز کننده نیز موجب مسمومیت می‌شود. استنشاق دود ناشی از حریق وکوره‌ها نیز از عوامل مهم این نوع مسمومیت به شمار می آیند.

مسمومیتهای عمدی

خوشبختانه قتل به وسیله سموم نسبتاً کاهش یافته است، اما هنوز هم خودکشی با سموم به طور تأسف‌باری بسیار رایج است. هنگام خودکشی معمولاً از داروها و در برخی موارد از محصولات سمی خانگی استفاده می‌شود که هر دو از طریق دهان مورد مصرف قرار می گیرند.

ارتباط دوز ـ پاسخ

«همه مواد سمی هستند و ماده غیرسمی وجود ندارد تنها میزان مصرف صحیح یك ماده تعیین کننده خاصیت سمی یا درمانی آن است.»

پاراسلسوس (۱۴۹۳ـ۱۵۴۱)[1]

احتمالاً پاراسلسوس اولین کسی بوده است که به نسبی بودن پدیده سمیت و به‌وابستگی آن نه تنها به خواص سمی بلکه به میزان مصرف ماده مورد نظر پی برده است. ارتباط بین میزان مصرف یك ماده (دوز) و بروز پاسخ ناشی از مصرف آن ماده از مباحث بنیادین سم‌شناسی به شمار می‌آید. اما پیش از هر چیز باید ماهیت پاسخ را مورد توجه قرارداد. مرگ ملموس‌ترین پاسخ سمی است. با این وجود در نظر گرفتن چنین پارامتری به عنوان معیار، صحیح به نظر نمی‌رسد. معیار دیگر برای

1. Paracelsus (1493-1541)

پاسخ سمی ایجاد آسیب‌های پاتولوژیك مانند نکروز[1] سلولهای کبدی است. تغییرات شیمیایی، بیوشیمیایی و فارماکولوژیك، معیار جامع‌تر و دقیق‌تری برای پاسخ به شمار می‌آیند.

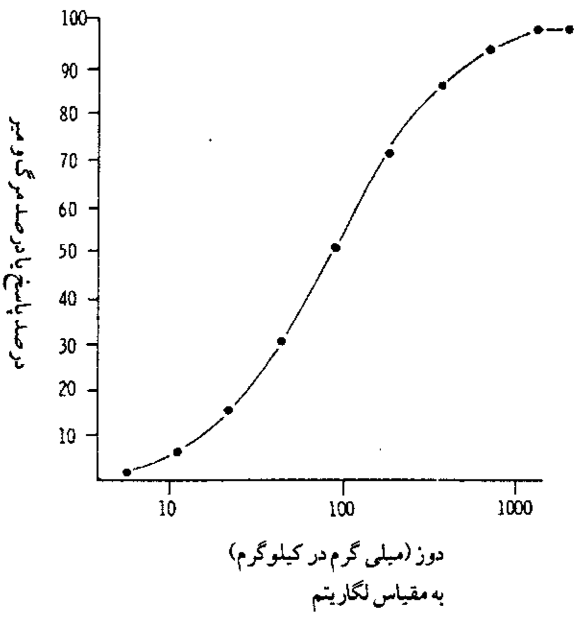
پاسخهایی که اصطلاحاً «همه یا هیچ»[2] نامیده می‌شوند، مانند مرگ را می‌توان از پاسخهای درجه‌بندی شده[3] مانند عدم ترشح یك آنزیم یا سطح تعیین کننده تخریب پاتولوژیکی متمایز نمود. پاسخهای همه یا هیچ و پاسخهای درجه‌بندی شده هر دو وجود رابطه ویژه‌ای میان دوز ـ پاسخ را نشان می‌دهند. در هر دو مورد میزان مصرف ناچیز و بدون پاسخ و میزان مصرف بالا با حداکثر پاسخ وجود دارد. در اکثر موارد هنگام بررسی سموم در کلیه موجودات یا در سلولهای منفرد، مرگزایی نخستین معیار سمیت به شمار می‌رود. اما این معیار اطلاعات کافی درزمینه مکانیزم درونی سمیت به دست نمی‌دهد. با این حال آگاهی نسبت به محدودیتهای موجود در تعیین میزان مصرف عملاً ضروری به نظر می‌رسد. گرچه شناسایی دوز مرگزا همواره ضروری نمی‌باشد، اما دانستن اینکه وقوع مسمومیت ناشی از مصرف دوز معیار یا مصرف مضاعف آن که انسانها یا حیوانات به طور سهوی درمعرض آن قرار می‌گیرند، از اهمیت بسزایی برخوردار است. اما درشرایط خاص، تعیین کمیت احتمالی میزان مصرف و پیش‌بینی تأثیرات احتمالی آن در انسان براساس اطلاعات موجود بسیار دشوار و گاهی غیرممکن می‌باشد. (به فصل ۱۱ مراجعه شود)

قابل ذکر است که کلمه دوز[4] به معنای صریح کلمه عبارت است از مقدار ماده‌ای که جهت مصرف موجودزنده درنظر گرفته می‌شود. این درحالی است که کلمه دوزاژ[5] علاوه بر مفهوم فوق، خصوصیات موجودزنده، بویژه وزن یا سطوحی از بدن که دارای قابلیت جذب می‌باشند را نیز شامل می‌شود. بنابراین دوزاژ دارای مفهوم دقیق و جامع‌تری است که

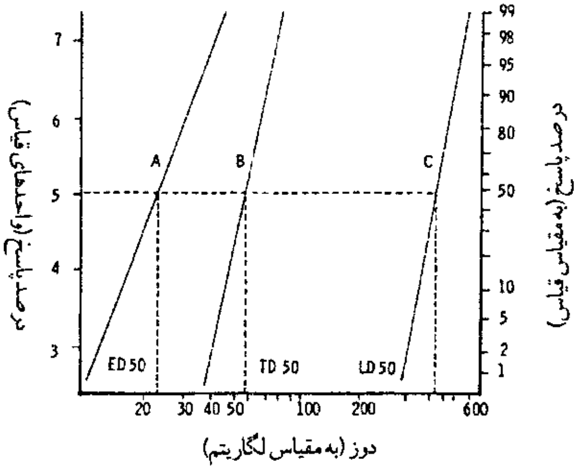
1 Necrosis
2. "All or None" Responses
3. Graded responses
4. Dose
5. Dosage

می تواند با سایر ویژگیهای بدن موجود زنده، مانند مقدار ماده مصرفی برحسب میلی گرم نسبت به وزن بدن بر حسب کیلوگرم در ارتباط باشد. بنابراین می توان رابطه دوزاژ-پاسخ را نیز مدنظر قرارداد.

در پاسخهای همه یا هیچ (مانند مرگزایی) شیوه معمول تعیین و ارزیابی رابطه دوز-پاسخ، تعیین درصد موجودات زنده یا سلولها در دوزاژ یا غلظت بخصوصی است که در آن پاسخ ارایه می گردد. بنابراین رسم نمودار درصد پاسخ نسبت به میزان دوزاژ یا غلظت، همان طور که در شکل ۴-۱ مشاهده می شود منحنی هلالی شکل ویژه‌ای را به دست می دهد. با در نظر گرفتن واحد قیاس احتمالات آماری براساس حداقل انحراف از معیار، این منحنی به شکل یك خط مستقیم نمایش داده می شود. (شکل ۵-۱ و ۶-۱). در پاسخهای درجه‌بندی شده نیز درصد ارزشهای واقعی تعیین شده نسبت به میزان دوزاژ یا غلظت، منحنی مشابهی را به دست می دهد. (شکل ۴-۱)

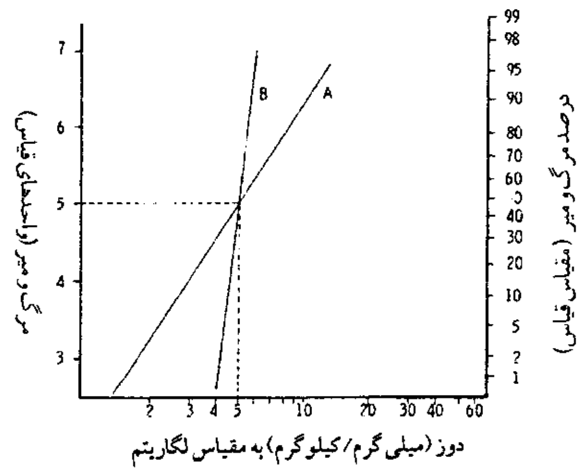


شکل ۴-۱.
منحنی شاخص دوز-پاسخ که در آن درصد پاسخ یا مرگ و میر نسبت به لگاریتم دوزاژ طرح‌ریزی شده است.



شکل ۵ـ۱.

مقایسه منحنی‌های دوز ـ پاسخ در رابطه با میزان تأثیر (A)، سمیت (B) و مرگزایی (C). دوز از مؤثر، سمی یا مرگزا برای ۵۰ درصد از موجودات زنده تحت آزمایش به صورت فوق قابل ارزیابی است. نمودار فوق رابطه میان این معیارها را نشان می‌دهد. مجاورت ED_{50}[۱] و TD_{50}[۲] سرحد بی‌خطر بودن یک ماده شیمیایی را مشخص می‌کند. (واحدهای قیاس احتمالات آماری براساس حداقل انحراف از معیار از دسته واحدهای انحراف استاندارد هستند که میانگین آن، واحد قیاس ۵ است).



شکل ۶ـ۱.

مقایسه سمیت دو ماده شیمیایی A و B. گرچه (LD_{50})[۳] یا (TD_{50}) در این دو ماده یکسان است، اما ماده A قوی‌تر از ماده B است.

1. Effective Dosage %50
2. Toxic Dosage %50
3. Lethal Dosage %50

گیرنده‌ها[1]

در برخی موارد اثرات سمی در اثر فرآیندهای شیمیایی میان ماده شیمیایی و جایگاه گیرنده مولکولی خاصی ایجاد می گردد. این گیرنده ممکن است یك آنزیم قابل مهار، یا مولکول بزرگ دیگری باشد که معمولاً هویت آن ناشناخته است. دو نمونه که گیرنده آنها شناسایی شده‌اند، یکی مونواکسید کربن است که اختصاصاً با هموگلوبین اتصال برقرار می کند و دیگری سیانید است که اختصاصاً به آنزیم سیتوکروم a_3[2] از زنجیره انتقال الکترون متصل می‌شود. اثرات سمی این دو ماده شیمیایی، بازتاب مستقیم این فرآیندهاست که ظاهراً میزان سمیت آنها به تعداد مولکولهای ماده سمی که به گیرنده‌ها متصل شده‌اند، بستگی دارد. از این‌رو هرچه مولکولهای بیشتری از گیرنده توسط ماده سمی اشغال گردند، اثرات سمی بیشتر خواهد شد. چنانچه در اثر غلظت ماده سمی کلیه مولکولهای گیرنده توسط ماده سمی اشغال گردند، طبیعتاً میزان اثرات سمی از حد معینی بالاتر نخواهد رفت. این رابطه موجب صعود منحنی کلاسیك دوز ـ پاسخ می گردد (شکل ۴ ـ ۱). بحث پیرامون این مبحث از حدود این کتاب خارج است اما جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه می‌توان از منابع گوناگونی که در فهرست کتب مرجع در پایان هر فصل ذکر گردیده است، بهره جست. بنابراین توصیف ارتباط دوز ـ پاسخ براساس فرضیه‌های معینی صورت می گیرد که عبارتند از:

۱ ـ پاسخ، متناسب با غلظت ماده در مکان اثر است.

۲ ـ غلظت ماده در مکان اثر با میزان مصرف ماده ارتباط دارد.

۳ ـ پاسخ اصولاً با ماده شیمیایی مصرف شده مرتبط است.

مکان اثر ممکن است گیرنده‌ای باشد که ارتباط دوز ـ پاسخ در آن مشابه با ارتباطاتی باشد که در آنها تأثیرات فارماکولوژیکی نیز مشاهده می‌شود، یعنی گیرنده باید جهت ارایه پاسخ توسط ماده سمی اشغال گردد. مرحله آخر این روند اشغال کلیه گیرنده‌ها و ارایه

---

1. Receptors
2. Cytochrome a_3

حداکثر پاسخ است.

با همه این احوال برخلاف داروشناسی، بررسی گیرنده‌ها در سم‌شناسی جایگاه ویژه خود را نیافته است و نمونه‌های معدودی از گیرنده‌های خاص شناسایی شده‌اند که در بروز اثرات سمی مستقیماً نقش واسطه را ایفا می کنند. دو مثال فوق موارد نسبتاً ساده و سهل‌الوصولی می‌باشند. البته مثالهای مشابه دیگری نیز از مهار آنزیم وجود دارد. به هر حال در بروز برخی از اثرات سمی مانند نکروز کبدی ناشی از مصرف پاراستومول، اگرچه می توان وجود رابطه دوز-پاسخ را اثبات نمود، اما ممکن است میان ماده سمی و گیرنده کوچکترین فرآیند شیمیایی رخ ندهد. گرچه ممکن است از نظر کلاسیك بروز پاسخ سمی پس از تماس با دوز معینی از ماده صورت گیرد، اما معمولاً دریافت پاسخهای گوناگون هنگام به کارگیری دوزهای مختلفی از ماده مورد آزمایش و اثبات وجود رابطه میان دوز و میزان پاسخ، امری متداول به شمار می آید.

شکل منحنی دوز-پاسخ به نوع اثر سمی اندازه گیری شده و مکانیزم آن بستگی دارد. به عنوان مثال هنگامی که سیانید با سیتوکروم a_3 واکنش می دهد، به نحو غیرقابل برگشتی به آن متصل و موجب کاهش عملکرد زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری می گردد. از آنجا که این عملکرد امری حیاتی جهت بقای سلول می‌باشد، در مورد سیانید، منحنی دوز-پاسخ از نظر مرگزایی شیب زیادی دارد. هرچه ارزیابی دقیق تر صورت گیرد و هرچه شمار نتایج تعیین شده بیشتر باشد، منحنی و معیارهای به دست آمده از آن دقیق تر خواهد بود.

هرجا که رابطه میان دوز-پاسخ مطرح گردد می توان از این ارتباط معیارهای متعددی را به دست داد. هنگامی که مرگزایی به عنوان نقطه پایانی مطرح باشد، می توان LD_{50} را تعیین نمود (شکل ۵-۱). LD_{50} در اصل دوزاژ یك ماده است که ۵۰ درصد از موجودات زنده را از یك گروه معین از بین می برد. این دوزاژ (LD_{50}) معمولاً هنگام بررسی تماس حاد با ماده سمی قابل تعیین است. البته LD_{50} معیار کاملاً دقیقی نیست به طوری که در سالهای اخیر ضرورت حضور آن در سم‌شناسی به زیر سؤال رفته است. معیار LD_{50} در یك ماده شیمیایی معین ممکن است در گروههای مختلف گونه یکسانی از جانوران متفاوت باشد.

معیار خود در مقام مقایسه کاربرد عینی دارد و سم‌شناس را نسبت به چگونگی ارتباط یك ماده سمی با سایر مواد آگاه می‌سازد (جدول ۱ـ۱ و شکل ۶ـ۱) و یا اینکه امکان مقایسه سمیت با استفاده از شیوه‌های عملی متعدد (جدول ۲ـ۱) یا به کارگیری آن در گونه‌های مختلف موجودات را فراهم می‌نماید (جدول ۳ـ۱). معیارها بویژه جهت دسته‌بندی موارد گوناگون مانند هشدارهای خطر بسیار کاربرد دارند. انجمن سم‌شناسی انگلستان اخیراً پیشنهادی را

جدول ۱ـ۱ . معیار تقریبی LD_{50} جهت مواد شیمیایی گوناگون

ترکیب	LD_{50} (میلی گرم در کیلوگرم)
اتانول	۱۰,۰۰۰
ددت	۱۰۰
نیکوتین	۱
تترودوتوکسین	۰/۱
دیوکسین	۰/۰۰۱
سم بوتولینوس	۰/۰۰۰۰۱

جدول ۲ـ۱ . تأثیر به کارگیری شیوه‌های تجویز در میزان سمیت ترکیبات مختلف

	پنتوباربیتال[1]	ایزونیازید[1]	پروکائین[1]	DEP[2]
روش بکارگیری	LD_{50}میلی گرم در کیلوگرم	LD_{50}میلی گرم در کیلوگرم	LD_{50}میلی گرم در کیلوگرم	LD_{50}میلی گرم در کیلوگرم
دهانی	۲۸۰	۱۴۲	۵۰۰	۴/۰
زیرجلدی	۱۳۰	۱۶۰	۸۰۰	۱/۰
درون ماهیچه‌ای	۱۲۴	۱۴۰	۶۳۰	۰/۹
داخل صفاقی	۱۳۰	۱۳۲	۲۳۰	۱/۰
داخل وریدی	۸۰	۱۵۳	۴۵	۰/۳

۱ . داده‌های مربوط به موش‌ها

۲ . دی-ایزوپروپیل فلورو فسفات؛ داده‌های مربوط به خرگوش‌ها

جدول ۳ـ۱ تفاوت گونه‌ها در مسمومیت با ایپومیانول [1]

	LD_{50} میلی گرم در کیلوگرم*	محل تخریب بافت		
		کبد	کلیه	ریه
خرگوش (سفید نیوزیلندی)	۴۰	–	–	+
موش خانگی (نژاد A/J)	۲۰	–	+	+
موش صحرایی (نژاد فیشر)	۱۲	–	–	+
موش بزرگ (هامستر) (طلایی سوری)	۱۴۰	+	–	+
خوکچه هندی (هارتلی)	۳۰	–	–	+

* ایپومیانول به‌روش داخل صفاقی و به‌میزان ۲۵ درصد پروپیلین گلیکول مایع در همه گونه‌ها بکار برده می‌شود.

جهت ارزیابی میزان مضر بودن یك ماده شیمیایی ارایه داده است مبنی بر اینکه تعداد معدودی از موجودات در معرض دوز معینی قرار گرفته و پاسخهای ارایه شده ثبت گردد. بدین ترتیب ماده شیمیایی را می توان با صرف نظر از تست LD_{50} به سه دسته بسیار سمی، سمی، و غیر سمی تقسیم نمود. (این مبحث در فصل ۱۱ مفصلاً مورد بررسی قرار گرفته است).

ED_{50} (دوز اثر مؤثر بر ۵۰ درصد از موجودات) و TD_{50} (دوز اثر سمی در ۵۰ درصد از موجودات)، معیارهایی مشابه با LD_{50} (شکل ۵ـ۱) می‌باشند. این معیارها را می توان از منحنی دوز ـ پاسخ که در آن اثر درمانی یا اثر سمی نسبت به دوز اثر و نه نسبت به مرگزایی ترسیم شده است، به‌دست آورد. پاسخ را می توان به‌عنوان نسبتی از پاسخ گروهی (بر اساس مفروضات) و یا به‌عنوان یك اثر واقعی مانند انسداد یك گیرنده یا میزان آسیب پاتولوژیکی اندازه گیری نمود.

مقایسه LD_{50} یا TD_{50}، با ED_{50} محدوده ایمنی ماده شیمیایی را به دست می دهد که به صورت شاخص درمانی زیر عنوان می گردد:

$$\frac{LD_{50}}{ED_{50}} \text{ or } \frac{TD_{50}}{ED_{50}}$$

1. Ipomeanol

هر چه این عدد بزرگتر باشد، محدوده ایمنی جهت به کار بردن ماده شیمیایی وسیع تر خواهد بود.

مقایسه منحنی‌ها دقیقاً همین اطلاعات را به دست می‌دهد (شکل ۵ ـ ۱) و مقایسه منحنی‌های دوز ـ پاسخ در ترکیبات مختلف نشان می‌دهد که مصرف کدام ماده خطرناکتر است. (شکل ۶ ـ ۱).

گاهی ماده سمی که در معرض آن قرار می گیریم، ترکیبی از دو یا چند ماده شیمیایی است. اثرات چنین ترکیباتی ممکن است با اثرات هریك از این مواد به طور جداگانه متفاوت و متعاقباً غیرقابل پیش‌بینی باشند. ساده‌ترین حالت زمانی است که مواد موجود در ترکیب اثرات مشابهی داشته و کل سمیت ترکیب معادل مجموعی از اثرات سمی مواد ترکیب شده باشد که در این صورت به آن اثرات افزاینده[1] گویند. اما چنین مواردی لزوماً تنها حالت ممکن نیست، به عنوان مثال ممکن است دو ماده شیمیایی همراه با یکدیگر موجب بروز پاسخ قویتری نسبت به مجموع پاسخهای جداگانه این دو ماده گردد که این حالت تحت عنوان اثر سینرژیستی[2] شناخته می‌شود. به عنوان مثال تتراکلرید کربن و الکل همراه باهم در کبد دارای اثرات سمی قویتری نسبت به مجموع اثرات سمی هریك از این مواد به طور جداگانه است. اثر تشدیدی[3] نیز مشابه با اثرات فوق است جز اینکه در این اثر دو ماده شیمیایی مورد بحث ممکن است دارای اثرات سمی مختلف باشند یا اینکه تنها یکی از آنها سمی باشد. به عنوان مثال دوزهای غیرسمی از داروی دی سولفیرام (آنتابیوس)[4]، خاصیت سمی الکل را کاهش می‌دهد. به همین دلیل از آن برای درمان مسمومیت با الکل استفاده می کنند. این دارو با مهار آنزیم آلدئید دی هیدروژناز[5]، باعث افزایش غلظت استالدئید (اتانال)[6] که اثرات نامطلوبی در بدن ایجاد می کند، می گردد.

1. Additive Effects
2. Synergistic Effects
3. Potentiation
4. Disulphiram (Antabuse)
5. Aldehyde Dehydrogenase
6. Acetaldehyde (Ethanal)

اثر معکوسی که گهگاه مشاهده می‌شود، کاهش پاسخ ناشی از تأثیر یك ترکیب شیمیایی در مقایسه با پاسخ ناشی از اثر تك تك اجزای آن ترکیب است. این حالت را اثر آنتاگونیستی[1] می‌نامند. استفاده مکرر از یك دارو موجب افزایش مقاومت بدن و متعاقباً علی‌رغم مصرف دوزاژ مشابه، موجب کاهش پاسخ به آن دارو می گردد. این کاهش ممکن است به دلیل ترشح آنزیمها (به فصل دوم مراجعه شود) باشد که به این ترتیب موجب افزایش متابولیسم، تغییر پاسخ یا تغییر تعداد گیرنده‌ها می گردد. مصرف مکرر و متناوب داروها می تواند منجر به افزایش غلظت و نتیجتاً ارایه پاسخی شدید گردد.

البته چنین اثراتی باید هنگام ارزیابی خطرات قرار گرفتن در معرض ماده شیمیایی و پیش‌بینی اثرات آنها، مورد توجه قرار گیرند.

دوز آستانه و عدم مشاهده سطح بروز اثر جانبی (NOAEL)[2]

دربرخی از مواد شیمیایی و انواع اثرات سمی، حد مصرفی وجود دارد که کمتر از آن حد هیچ گونه تأثیر یا پاسخی قابل سنجش نمی‌باشد. بنابراین مفهوم دوز آستانه مطرح می‌شود. این امر در پاسخهای قاطع[3] مانند مرگزایی، بروز یا عدم بروز آسیب‌های پاتولوژیکی یا اثرات تراتوژنیك[4] بوضوح قابل تشریح است. این به مفهوم وجود دوزی است که هیچ‌یك از افراد پس از مصرف آن پاسخی بروز نمی‌دهند (شکل ۷ ـ ۱). گاهی اوقات این فرضیه را می توان جهت تعیین یك پاسخ متغیر مانند مهار آنزیم از طریق اندازه‌گیری میزان غلظت رو به افزایش ماده شیمیایی مورد بحث به کار برد.

در سم‌شناسی مبحث دوز آستانه در بروز اثرات سمی از اهمیت بسزایی برخوردار است، زیرا این دوز حاکی از وجود سطحی است که در آن هیچ گونه اثر جانبی (NOAEL) مشاهده نمی‌شود. گرچه این مطلب در مورد انواع بسیاری از اثرات سمی صدق می کند، اما

1. Antagonism
2. NO Observed Adverse Effect Level
3. Quantal Responses
4. Teratogenic

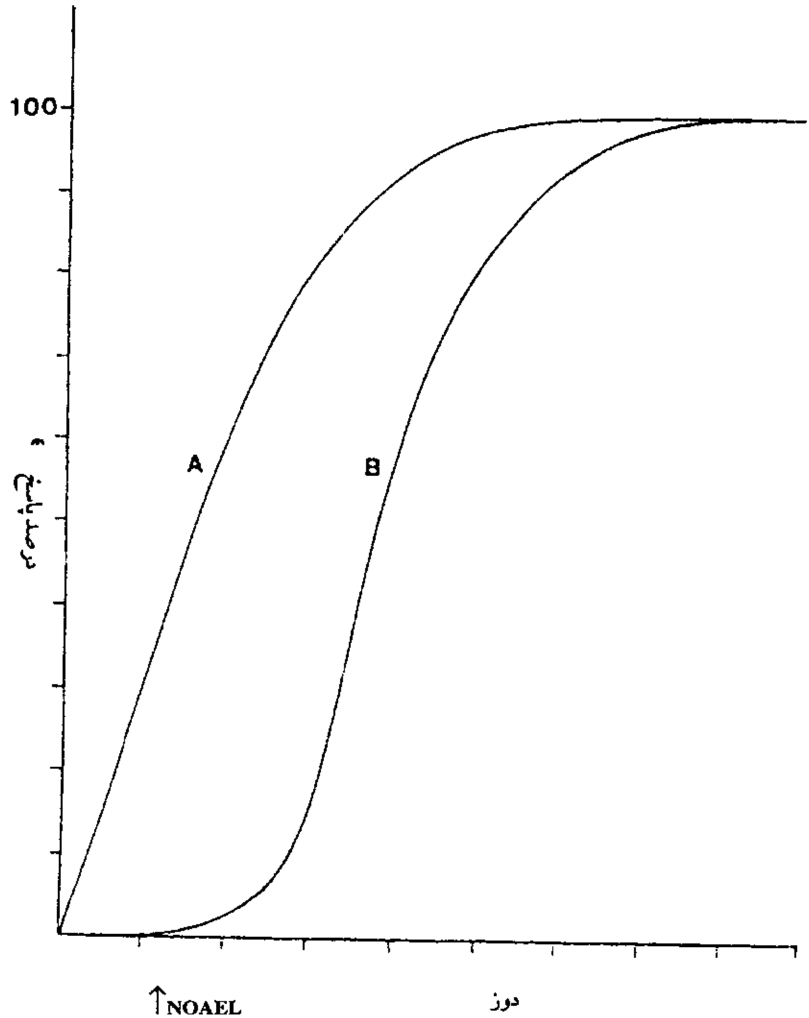
برای مواد شیمیایی سرطانزا[1] که از طریق مکانیزم ژنوتوکسیك[2] ایجاد می‌شوند، موضوعی بحث‌برانگیز است. هنگام مقایسه منحنی دوز ـ پاسخ در چنین مواد سرطانزایی، به نظر می‌رسد که این منحنی محور X را نه در میزان با سطح دوزی بالاتر بلکه در مبدأ قطع می‌کند. این بدان معنی است که پاسخ در کلیه سطوح مصرف مورد بررسی به چشم می‌خورد و بنابراین در محدوده روشهای تحلیلی موجود، سطح مصرفی که بتوان با اطمینان آن را بی‌خطر تلقی نمود، وجود ندارد. NOAEL برای تعیین حدود مصرف حایز اهمیت می‌باشد. به عنوان مثال تعیین میزان مصرف روزانه مجاز (ADI)[3] براساس NOAEL صورت می‌گیرد. این فاکتور جهت تعیین نحوه مصرف صحیح افزودنیهای خوراکی و آلوده کننده‌هایی چون حشره کشها و ضایعات داروهای مورد مصرف در دامپزشکی و نتیجتاً تعیین سطح ایمنی در غذا به کار برده می‌شود. میزان مصرف روزانه مجاز (ADI) توسط فاکتورهای ایمنی مناسب تعیین می‌گردند که ممکن است این فاکتور در صد یا در هزار در نظر گرفته شود اما معمولاً مبنا را درصد در نظر می‌گیرند:

$$\text{میزان مصرف روزانه مجاز (ADI)} = \frac{\text{NOAEL}\ \ (\text{میلی گرم در کیلوگرم در روز})}{۱۰۰}$$

در ارزیابیهای صنعتی، میزان مصرف به روش مشابهی تعیین می‌گردد و عبارات مورد استفاده مقدار حد آستانه در آمریکا (TLV)[4] یا حد ماکزیمم مصرف در بریتانیا (MEL)[5] هستند که معمولاً براساس مصرف ماده برای مدت یك روز کاری ۸ ساعته است (به فصل‌های ۵ و ۱۱ مراجعه شود). تعیین NOAEL معمولاً براساس بررسی سمیت جانوری با ماده شیمیایی مورد بحث صورت می‌گیرد. در این بررسی دقیق‌ترین آزمایشها بر روی حساس‌ترین جانوران انجام می‌گیرد.

1. Carcinogenesis
2. Genetoxic
3. Acceptable Daily Intake (ADI)
4. Threshold Limit Value (TLV, USA)
5. Maximum Exposure Limit (MEL, UK)

بنابراین واضح است که رابطه دوز ـ پاسخ در سم‌شناسی از اهمیت بسزایی برخوردار می‌باشد.



شکل ۷ـ۱.

مقایسه ارتباط دوز ـ پاسخ در دو ترکیب A و B. در مورد ترکیب A حد آستانه وجود ندارد و در هر دوزی پاسخ ارایه می‌گردد. در ترکیب B دوز یا حد آستانه‌ای وجود دارد که کمتر از آن دوز یا آن حد، هیچ گونه اثری بروز نمی‌کند. در ترکیباتی مانند A دوز بی‌خطر وجود ندارد.

پرسش‌ها

۱ ـ رابطه دوز ـ پاسخ و علت اهمیت آن در سم‌شناسی را توضیح دهید.

۲ ـ عبارات NOAEL و شاخص حد آستانه را تعریف کنید و توضیح دهید که چگونه از شناسایی این دو مورد در ارزیابی مفروضات سم‌شناسی استفاده می کنند.

۳ ـ هریك از عبارات زیر را در رابطه با سم‌شناسی به طور خلاصه توضیح دهید.

الف ـ متیل ایزوسیانات

ب ـ پاراسلسوس

ج ـ LD_{50}

د ـ سیانور

هـ ـ سینرژیسم

فهرست منابع

Albert, A. (1979) **Selective Toxicity**, London: Chapman & Hall.

Albert, A. (1987) **Xenobiosis**, London: Chapman & Hall.

Anderson, D. And Conning, D. M. (Eds) (1988) **Experimental Toxicology. The Basic Principles**, Cambridge: Royal Society of Chemistry.

Ballantyne, B., Marrs, T. and Turner, P. (Eds) (1993) **General and Applied Toxicology**, Basingstoke, UK: Macmillan.

Brown, V. K. (1988) **Acute and Sub-acute Toxicology**, London: Edward Arnold.

Carson, R. (1965) **Silent Spring**, London: Chapman & Hall.

Cassarett and Doull's Toxicology, Amdur, M. O., Doull, J. and Klaassen, C. (Eds) (1991) 4th edition, New York: Pergamon Press.

Deichmann, W. B., Henschler, D., Holmstedt, B. and Keil, G. (1986) What it there that is not a poison: a study of the Third Defense by Paracelsus, **Archives of Toxicology, 58**, 207.

Efron, E. (1984) **The Apocalyptics, Cancer and the Big Lie**, New York: Simon & Shuster.

Hayes, A. W. (Ed). (1989) **Principles and Methods of Toxicology**, 2nd edition, New York: Raven Press.

Hodgson, E. and Levi, P. E. (1987) **A Textbook of Modern Toxicology**, Barking: Elsevier.

Lu, F. C. (1991) **Basic Toxicology**, 2nd edition, Washington DC: Hemisphere.

Mann, J. (1994) **Murder, Magic and Medicine,** Oxford: Oxford University Press.

McClellan, R. O. (Ed.) (1971) **Critical Reviews in Toxicology,** Boca Raton, Florida: CRC Press.

Moriarty, F. (1988) **Ecotoxicology: The Study of Pollutants in Ecosystems,** 2nd edition, London: Academic Press.

Munter, S. (Ed.) (1966) **Treatise on Poisons and Their Antidotes**, Vol. II of the Medical Writings of Moses Maimonides, Philadelphia: J. P. Lippincott.

Thompson, C. J. S. (1931) **Poisons and Poisoners**, London: H. Shaylor.

Timbrell J. A. (1991) **Principles of Biochemical Toxicology**, 2nd edition, London: Taylor & Francis.

Volans, G. N., Sims, J., Sullivan, F. M. and Turner, P. (Eds) (1990) **Basic Science in Toxicology**, Proceedings of the Vth International Congress of Toxicology, London:

Taylor & Francis.
World Health Organisation (1978) **Principles and Methods for Evaluating the Toxicity of Chemicals. Part I. Environmental Health Criteria 6** Geneva: WHO.
Zbinden, G. (1988) Biopharmaceutical studies, a key to better toxicology, **Xenobiotica, 18**, suppl. 1, 9.

فصل دوم

جابجایی ترکیبات سمی

مراحلی که یك ترکیب سمی در یك سیستم بیولوژیك طی می کند را می توان به چهار دسته جذب، توزیع، متابولیسم و دفع تقسیم نمود. این چهار دسته کاملاً با یکدیگر مرتبط می باشند:

جذب ← توزیع ← متابولیسم

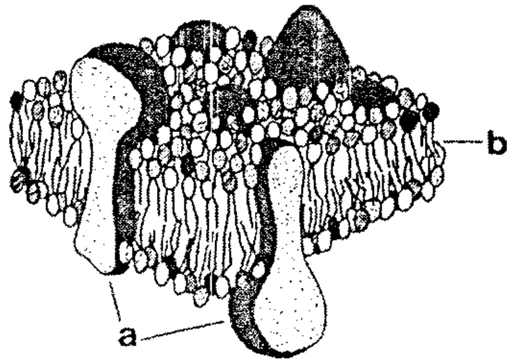
↘ دفع ↙

که به ترتیب به بررسی هریك از این مراحل خواهیم پرداخت.

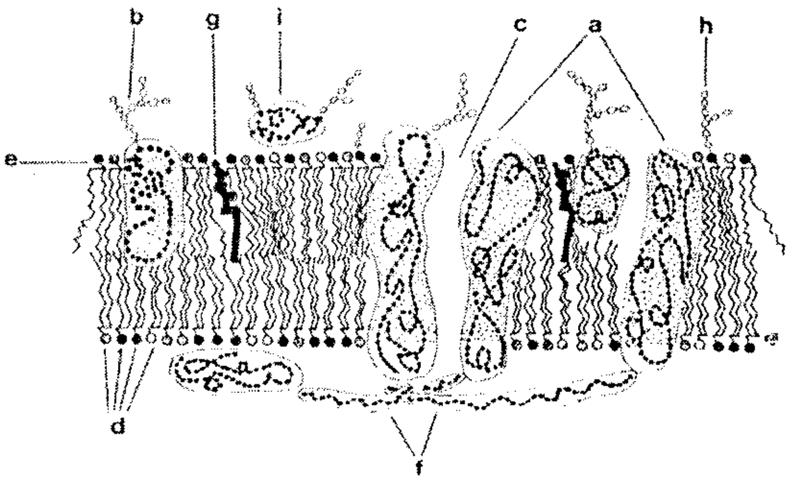
جذب ترکیبات سمی

برای اینکه یك ماده بتواند اثرات سمی خود را اعمال نماید، ابتدا باید با یك سیستم بیولوژیك ارتباط برقرار نماید. در اصل میزان، جایگاه و چگونگی جذب مواد، هر سه عوامل مهمی در سمیت نهایی یك ترکیب به شمار می آیند. تماس اولیه ماده سمی با سیستم بیولوژیك در جایگاههای متعددی صورت می گیرد اما عمل جذب صرفاً از طریق غشای سلولی در هر جایگاهی که باشد، انجام‌پذیر است. بنابراین جهت درك چگونگی عبور مواد از غشای سلولی، پیش از هر چیز بررسی ساختار و خصوصیات غشای سلولی اهمیت می یابد.

غشای سلولی اساساً از فسفولیپیدها و پروتئین‌هایی تشکیل شده که لیپیدهای آن به صورت دولایه است و پروتئین‌ها، مطابق شکل ۱ـ۲، به طور پراکنده در فواصل آن



شکل ۱ـ۲.
ساختمان سه‌بعدی غشای سلولی جانداران. پروتئین‌ها (a) در فواصل دولایه فسفولیپیدها به طور پراکنده قرار گرفته‌اند (b).



شکل ۲ـ۲.
ساختار مولکولی غشای سلولی. a: پروتئین‌های کامل؛ b: گلیکوپروتئین؛ c: صورت منفذدار پروتئین کامل؛ d: فسفولیپیدهای گوناگون با زنجیره‌های اشباع شدهٔ اسید چرب؛ e: فسفولیپید با زنجیره‌های اشباع نشده اسید چرب؛ f: پروتئین‌های شبکه‌ای؛ g: کلسترول؛ h: گلیکولیپید؛ i: پروتئین خارجی. چهار نوع مختلف از فسفولیپیدها وجود دارند:
فسفاتیدیل سرین؛ فسفاتیدیل کلین؛ فسفاتیدیل اتانولامین؛ سفینگومیلین، که به شکلهای ○؛ ◎؛ ◍؛ ● نمایش داده شده‌اند. محلی از پروتئین که با نقطه سایه‌زده شده است، نمایانگر پروتئین هیدروفوبیک می‌باشد.

قرار گرفته‌اند. پروتئین‌ها و فسفولیپیدها بسته به نوع غشای سلولی که در آن نفوذ می کنند، دارای انواع مختلفی هستند. پروتئین‌ها ممکن است در ساختار سلول به کار روند یا عملکرد ویژه‌ای داشته باشند. مثلاً می توانند در نقل و انتقال غشایی نقش حامل را ایفا نمایند. فسفولیپیدها ممکن است دارای یکی از انواع سر گروههای قطبی (شکل ۲ـ۲) باشند و زنجیره‌های اسیدهای چرب نیز ممکن است، اشباع، غیراشباع یا ترکیبی از این دو باشند. میزان اشباع شدگی بر سیالیت غشا تأثیر گذار است. استرهای کلسترولی و برخی کربوهیدراتها نیز در ساختمان بعضی از غشاها یافت می‌شوند.

ساختار غشاهای بیولوژیکی تعیین کننده خصوصیات و عملکرد آنهاست. مهمترین ویژگی از دیدگاه سم‌شناسی، نفوذپذیری انتخابی غشاهای سلولی است. تنها مواد بخصوصی با توجه به ویژگیهای فیزیکی ـ شیمیایی زیر قادر به عبور از این غشاها می‌باشند:

۱ـ اندازه

۲ـ قابلیت حل شدن در چربی

۳ـ مشابهت با مولکولهای داخلی

۴ـ قطبیت / شارژ[1]

موارد زیر شیوه‌هایی است که از طریق آن مواد خارجی ممکن است از غشاهای بیولوژیکی عبور نمایند:

۱ـ فیلتریزه شدن (فیلتریزاسیون)[2] از خلال منافذ

۲ـ انتشار غیرفعال از خلال فسفولیپید غشا

۳ـ انتقال فعال

۴ـ انتشار تسهیل شده

۵ـ فاگو / پینوسیتوز[3]

1. Polarity/Charge
2. Filteration
3. Phago/Pinocytosis

۱ـ فیلتریزاسیون. مولکولهای کوچك ممکن است از خلال منافذی که توسط پروتئین‌ها ایجاد گردیده است، عبور نمایند. این عمل بر اساس شیب غلظتی مولکولها از ناحیه کم تراکم به پرتراکم صورت می گیرد که ممکن است موادی چون اتانول و اوره را نیز شامل گردد.

۲ـ **انتشار غیرفعال**. این روش احتمالاً مهمترین مکانیزم جذب ترکیبات خارجی و سمی می‌باشد. عمل انتشار غیرفعال تحت شرایط زیر صورت می گیرد:

الف ـ وجود شیب غلظتی در طرفین غشا

ب ـ قابلیت حل شدن مولکولهای خارجی در چربی

ج ـ غیریونیزه بودن ترکیب

موارد فوق از اصول تئوری تفکیك pH می‌باشند مبنی بر اینکه عمل جذب تنها در ترکیبات محلول در چربیِ غیریونیزه از طریق انتشار غیرفعال و بر اساس شیب غلظتی مولکولها از ناحیه کم تراکم به پرتراکم صورت می گیرد. علاوه‌بر این عوامل بخصوصی در سرعت انتشار غیرفعال ترکیبات دخالت دارند. سرعت انتشار توسط قانون فیکس[1] قابل بررسی می‌باشد.

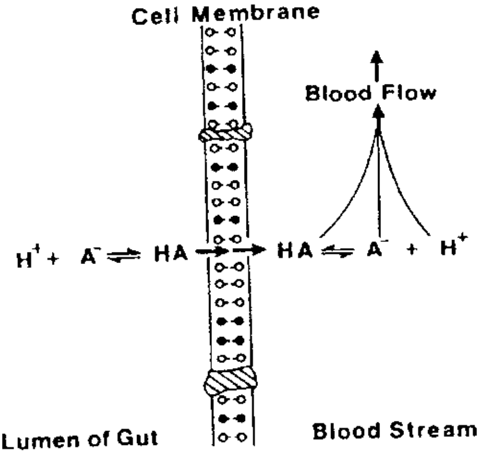
$$\text{سرعت انتشار} = KA\,(C_2 - C_1)$$

در فرمول فوق، A سطح منطقه جذب، C_2 غلظت در خارج غشا، C_1 غلظت در داخل غشا و K عدد ثابت را نشان می‌دهند.

این فرمول در مورد سیستم‌هایی با درجه حرارت ثابت و میزان انتشار در واحد مسافت کاربرد دارد. گرادیان غلظت با $(C_2 - C_1)$ نمایش داده می‌شود. انتشار غیرفعال اولین روندی است که طی آن میزان انتشار و غلظت با یکدیگر متناسبند.

سیستم‌های بیولوژیك عموماً دینامیك و پویا هستند و غلظت داخل غشایی با انتقال ترکیب از طریق جریان خون یا یونیزه شدن بتدریج کاهش می‌یابد (شکل ۳ـ۲). بنابراین همواره یك گرادیان غلظتی از خارج به داخل غشا وجود دارد. علاوه‌بر گرادیان غلظتی،

1. Ficks Law



شکل ۳ـ۲.
نقش جریان خون و یونیزاسیون در جذب ترکیبات خارجی. جریان خون و یونیزاسیون هر دو در طرفین غشا شیب غلظتی ایجاد می کنند.

حلالیت در چربی و یونیزاسیون: pH مایع بافتی نیز از عوامل انتشار غیرفعال به شمار می آید. ترکیبات محلول در چربی به واسطه حل شدن در فسفولیپیدها و حرکت بر اساس گرادیان غلظتی قادر به عبور از غشاهای بیولوژیك می‌باشند. این در حالی است که ترکیبات یونی تنها در حالت غیریونیزه قادر به عبور از خلال غشا می‌باشند. درجه یونیزاسیون این ترکیبات را می توان از معادله هندرسون هسلباخ[1] محاسبه نمود:

$$pH = pK_a + \frac{\text{Log}\,[A^-]}{[HA]}$$

در این معادله pK_a ثابت تفکیك اسید (HA) می‌باشد. یونیزاسیون اسید و باز در شکل ۴ـ۲ نشان داده شده است. نقش یونیزاسیون هنگام مطالعه مجرای گوارشی مفصلاً مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

۳ـانتقال فعال. انتقال فعال ترکیبات از خلال غشا منوط به وجود عوامل مهم و متعددی به شرح زیر است:

1. Henderson Hesselbach

الف ـ وجود حامل غشایی ویژه

ب ـ ضرورت وجود انرژی متابولیکی جهت عملکرد سیستم

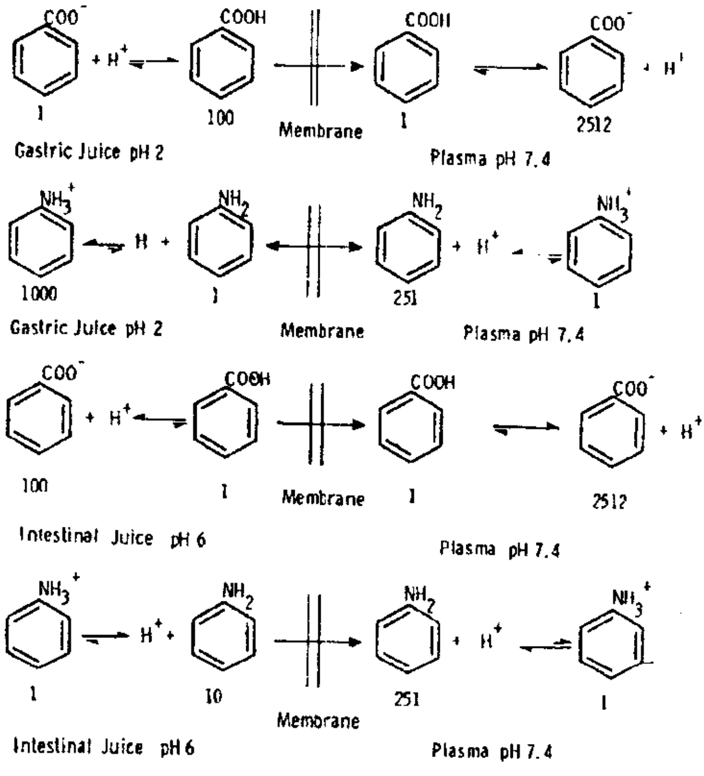
ج ـ امکان مهار روند انتقال فعال توسط سموم متابولیکی

د ـ امکان اشباع روند در غلظت‌های زیاد سوبسترا[1] از نوع درجه صفر و نه درجه اول

هـ ـ انتقال فعال بر خلاف جهت شیب غلظتی

و ـ امکان رقابت مواد اولیه مشابه هنگام جذب

مولکولهای حامل در انواع متعدد سیستم‌های انتقال فعال عملکردهای گوناگونی



شکل ۴ـ۲.
یونیزاسیون یك اسید و باز در معده و روده

---
1. Substrate

ارایه می‌دهند. یونی‌پورت، سیمپورت و آنتی‌پورت[1] از عملکردهای گوناگون مولکولهای حامل به شمار می‌آیند. در یونی‌پورت تنها یك مولکول در یك جهت انتقال می‌یابد. در سیمپورت و آنتی‌پورت دو مولکول به ترتیب در یك جهت و یا در جهات مخالف انتقال می‌یابند.

این نوع انتقال غشایی ویژه آندوژنها و مواد مغذی است. با این وجود آنالوگها، مولکولها و یونهای مشابه نیز از این طریق انتقال می‌یابند. به عنوان مثال داروی فلوروواوراسیل[2] (آنالوگ اوراسیل) و یونهای سرب توسط یك سیستم انتقال ویژه از طریق روده جذب می گردند.

۴ـ انتشار تسهیل شده. نکات قابل توجه در این انتقال به شرح زیر است:

الف ـ وجود حامل غشایی ویژه

ب ـ لزوم وجود شیب غلظتی در طرفین غشا

ج ـ امکان اشباع روند در غلظت‌های زیاد سوبسترا

در این روش برخلاف انتقال فعال، به مصرف انرژی نیازی نیست. این نوع سیستم انتقال طبیعتاً مخصوص ترکیبات آندوژنی و مواد مغذی طبیعی می‌باشد اما ممکن است در ترکیبات خارجی که از نظر ساختار با ترکیبات آندوژنی مشابهت دارند نیز اعمال گردد. انتقال گلوکز از سلولهای روده به جریان خون، از این سیستم انتقال تبعیت می کند.

۵ـ فاگوسیتوز و پینوسیتوز. در این نوع انتقال پیچ‌خوردگی غشای روده موجب محصور شدن نسبی یك ذره یا قطره می‌شود. ذرات مواد نامحلول مانند دی‌اکسید اورانیوم و آزبست از طریق این مکانیزم جذب شش‌ها می گردند.

جایگاههای جذب

جذب ترکیبات خارجی از سه جایگاه عمده صورت می گیرد: پوست، شش‌ها و مجرای گوارشی. از آنجایی که اکثر ترکیبات خارجی مصرف خوراکی دارند، مسلماً مجرای گوارشی در سم‌شناسی مهمترین جایگاه جذب مواد خارجی به شمار می آید.

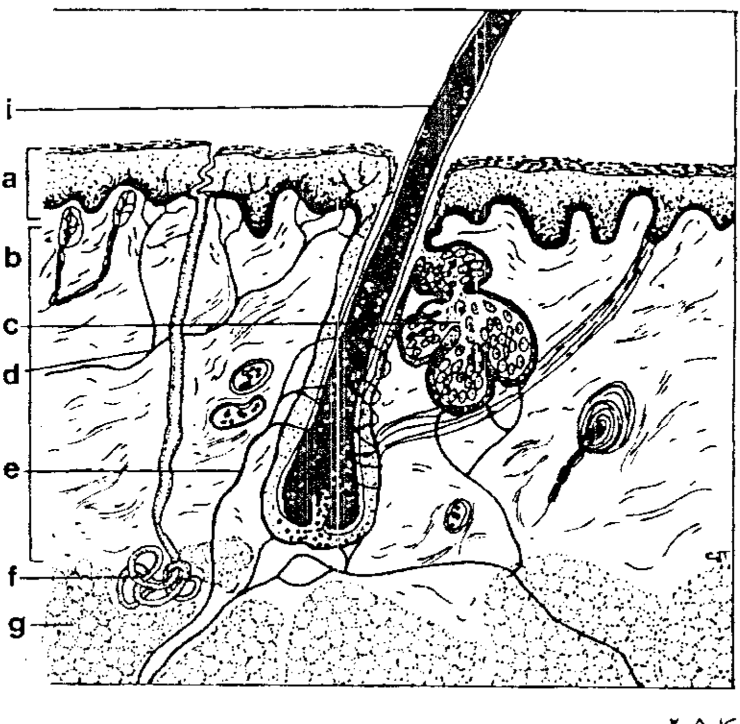
---

1. Uniport, Symport and Antiport
2. Fluorouracil.

واضح است کـه شش‌ها در جـذب کلیـه ترکیبـاتی کـه از طریق هوا انتـقـال می‌یابند نقش عمده‌ای دارند در حالی که پوست تنها در برخی موارد اهمیت می‌یابد.

پوست

پوست دایماً در معـرض ترکیبات خـارجی مانند گازها، حـلالها و مـحلولهـا قرار می گیرد، از این رو عـملاً جایگاه مهـمی در جذب مواد به شمار می آید. با این وجود اگرچه پوست دارای سطح وسیعی برای جـذب می‌باشد، اما ساخـتمـان آن به گونه‌ای است که در مقابل جذب مواد ایجاد مانع می نماید. این مـمانعت به دلیل وجود لایه خارجی تشکیل شده از سلولهای مرده با خون‌رسانی اندك و سلولهای لایه خارجی اپیدرم انباشته شده از کراتین است (شکل ۵ ـ ۲). اگرچه درم پوست در شکل زیر دارای عروق خـونی کافی می‌باشد، اما ضخامت سلولهای متعدد موجود در اپیدرم نیز می تواند عمل جذب را متوقف نماید.



شکل ۵ـ۲.

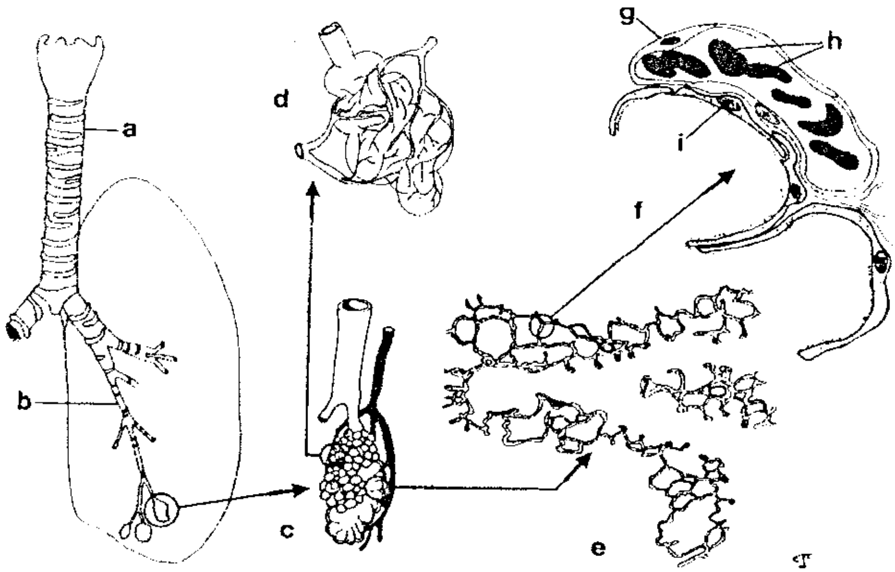
ساختمان پوست در پستانداران. a: اپیدرم؛ b: درم؛ c: غده چربی؛ d: مویرگ؛ e: فیبر عصبی؛ f: غده عرقی؛ g: بافت چربی؛ i: مو

جذب از طریق پوست عمدتاً به ترکیبات محلول در چربی مانند حلالها محدود می‌شود. با این حال مرگ و میر ناشی از جذب ترکیبات سمی مانند حشره کش پاراتیون را نیز نمی‌توان نادیده گرفت.

شش‌ها

از دیدگاه سم‌شناسی قرار گرفتن در معرض مواد سمی از طریق شش‌ها به مراتب مهمتر از پوست می‌باشد. هوایی که تنفس می کنیم ممکن است دارای مواد خارجی بسیاری باشد. این مواد شامل گازها (دی اکسید کربن)، بخارات ناشی از حلالها (کلرید متیل)، قطرات و ذرات ریز معلق در هوای (آزبست) کارگاههای صنعتی و غیره می‌باشند. هوای شهر یا منازل نیز ممکن است دارای گازهای مهلکی چون دی‌اکسید سولفور، اکسیدهای نیتروژن، ذرات (فایبرگلاس و گردهها) و احتمالاً قطرات ریز معلق در هوا و بخارات ناشی از حلالهای مورد استفاده در منازل باشد. شش‌ها دارای سطح منطقه جذب بسیار وسیع، حدود ۵۰ الی ۱۰۰ متر مکعب در انسان، می‌باشند که دارای خون‌رسانی بسیار مطلوبی است. میان هوای موجود در حفره‌ها و جریان خون، حایل نازکی به ضخامت دو غشای سلولی وجود دارد (شکل ۶ـ۲). که این امر موجب افزایش سرعت و کارایی عمل جذب از طریق شش‌ها می گردد. دو عامل مؤثر بر جذب از طریق شش‌ها، یکی جریان خون و دیگری سرعت تنفس می‌باشد. در مورد ترکیباتی که میزان حلالیت آنها در خون پایین است، جذب اساساً بستگی به سرعت جریان خون دارد. اما در ترکیباتی که دارای میزان حلالیت بالایی در خون هستند، عمل جذب اصولاً وابسته به سرعت تنفس می‌باشد. سرعت زیاد جریان خون به این معناست که مواد خارجی به طور مداوم از جایگاه جذب جدا می‌شوند و بنابراین شیب غلظتی همواره وجود دارد. واکنش این مواد با پروتئین‌های پلاسما، بویژه حلالیت گازها در پلاسما نیز ممکن است از عوامل مؤثر بر سرعت جذب به شمار آید.

ترکیبات کوچك محلول در چربی مانند حلالها بسرعت جذب آلوئولها می‌شوند. روند ورود ترکیباتی که جذب آنها به بدن از طریق شش‌ها صورت می گیرد، بسیار سریع و کارآمد می‌باشد. جذب محلولها و ذرات ممکن است از طریق فاگوسیتوز و پینوسیتوز



شکل ۶ـ۲.

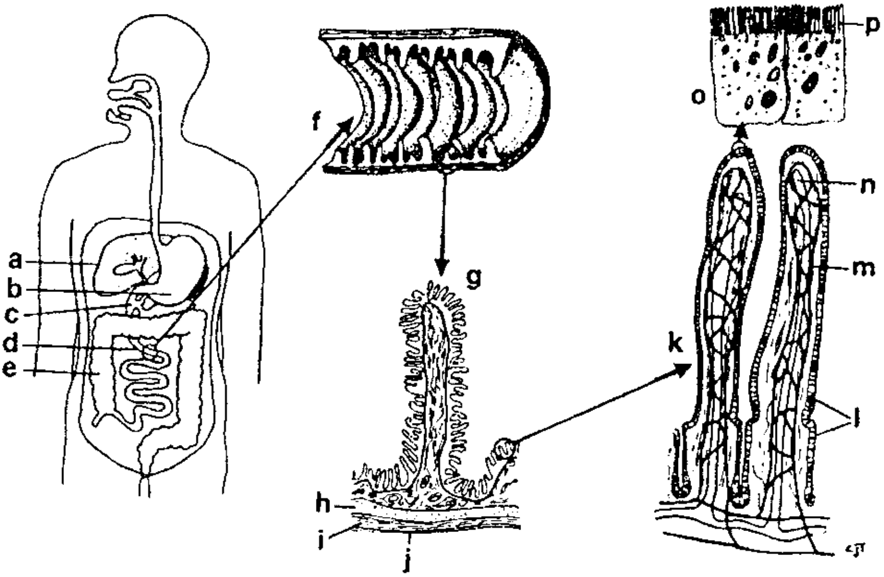
ساختمان سیستم تنفسی پستانداران. a: نای؛ b: برونش؛ c: کیسه هوایی با خونرسانی؛ d: نحوه قرارگیری رگهای خونی در اطراف کیسه هوایی؛ e: نحوه قرارگیری سلولها و فضاهای هوایی در حفره‌ها که حاکی از وجود یك منطقه سطحی وسیع جهت جذب می‌باشد؛ f: ساختار سلولی حفره که نشاندهنده ارتباط تنگاتنگ میان سلول اندوتلیال مویرگ، g، با اریتروسیت‌ها، h، و سلول اپیتلیال کیسه هوایی می‌باشد، i. سمت سایه‌روشن سلول اپیتلیال در مایعی غوطه‌ور است که خود موجب تسهیل عمل جذب و تبادل گازها می گردد.

صورت گیرد. به عنوان مثال جذب ذرات غیرقابل حل دی‌اکسید اورانیوم از طریق شش‌ها ایجاد ضایعات کلیوی می‌نماید. سرب نیز به شکل ذرات معلق در هوا از طریق شش‌ها جذب می‌شود. اندازه ذرات عامل مهمی در تعیین مکان ذخیره یا جذب در سیستم تنفسی می‌باشد. به عنوان مثال ذرات سرب به قطر ۰/۲۵ میکرومتر جذب می‌شوند اما ذرات دی‌اکسید اورانیوم با قطر بیش از ۳ میکرومتر جذب نمی گردند.

دستگاه گوارش

بسیاری از مواد خارجی از طریق رژیم غذایی وارد بدن می‌شود، در حالی که مصرف عمدی یا سهوی بسیاری از داروها و مواد سمی مستقیماً از راه دهان صورت می گیرد. از این رو دستگاه گوارش جایگاه عمده‌ای برای جذب ترکیبات خارجی به شمار می آید.

محیط داخلی دستگاه گوارش، در طی مسیر خود بویژه از نظر pH متغیر می‌باشد. موادی که مصرف خوراکی دارند، ابتدا با مخاط دهان (حفره دهانی) تماس برقرار می کنند. pH طبیعی مخاط دهان در انسان حدود ۷ می‌باشد اما در سایر گونه‌ها مانند موش، قلیایی تر است. پس از دهان، معده از عضوهای مهمی است که pH آن در انسان و سایر پستانداران در حدود ۲ می‌باشد. ماده خارجی بویژه هنگامی که با غذا مصرف شود، ممکن است برای مدتی در معده باقی بماند. در روده کوچك که pH آن حدود ۶ می‌باشد، خونرسانی مطلوب و سطح منطقه جذب به دلیل چینهای مخاط روده و وجود پرزها بسیار وسیع است. (شکل ۷ـ۲).



شکل ۷ ـ ۲.
دستگاه گوارش پستانداران و نمایش بخش‌های مهم روده کوچك، جایگاه عمده جذب مواد خوراکی. a: کبد؛ b: معده؛ c: دوازدهه؛ d: روده کوچك؛ e: روده بزرگ؛ f: بخش طولی روده کوچك که با چینهای خود سطح منطقه جذب را افزایش می‌دهد؛ g: جزئیات هریك از چینها همراه با پرزهایی که دارای ماهیچه‌های حلقوی و طولی می‌باشند، h و i: به ترتیب توسط غشا سروزی به یکدیگر متصل شده‌اند، j؛ k: جزئیات ساختمان پرز که نشان‌دهنده شبکه مویرگها است، m، لاکتیل‌ها، n، وسلولهای اپیتلیال، l؛ o: جزئیات ساختمان سلولهای اپیتلیال که نشاندهنده مرزهای تماس یا میکروپرزهاست، p. چین‌ها، عروق و میکروپرزها همگی موجب تسهیل عمل جذب مواد از روده می گردند.

تغییر pH در دستگاه گوارش موجب شده است که مواد مختلف بسته به خواص فیزیکی ـ شیمیایی خود از نواحی گوناگون دستگاه گوارش جذب گردند. جذب ترکیبات محلول در چربی غیر یونیزه از کلیه نواحی روده صورت می گیرد اما جذب مواد غیر یونیزه در صورتی که در pH مکان جذب خود غیر یونیزه و محلول در چربی باشند، معمولاً تنها از طریق انتشار غیرفعال است. معادله هندرسن هسلباخ جهت تعیین میزان یونیزاسیون آنیلین (باز ضعیف) و اسید بنزوئیك (اسید ضعیف) در pH ویژه معده و روده به کار می‌رود. واضح است که اسیدهای ضعیف از طریق معده و بازهای ضعیف از طریق روده جذب می‌شوند (شکل ۴ـ۲). با این حال در عمل، تأثیر جریان خون و pH پلاسما موجب شده است که اسیدهای ضعیف نیز از طریق روده جذب شوند. گرچه اکثر این اسیدها در روده کوچك به صورت یونیزه شده می‌باشند، اما صورتهای غیریونیزه آن پس از ورود به جریان خون، بلافاصله توسط یکی از عوامل زیر انتقال می‌یابند:

۱ـ جریان خون

۲ـ یونیزاسیون در pH = ۷/۴

این دو عامل نشان می دهند که چنانچه جذب اسیدهای ضعیف در معده به طور کامل انجام نگیرد، مقادیر معینی از آن از طریق روده کوچك جذب می گردد.

عامل دیگری که ممکن است در جذب از طریق دستگاه گوارش مؤثر واقع گردد، غذا می‌باشد. این عامل در صورتی که ماده مورد نظر در هر نوع چربی موجود در ماده غذایی حل گردد، موجب تسهیل عمل جذب می گردد. اما چنانچه ماده تنها در روده کوچك قابلیت جذب داشته باشد، ماده غذایی با به تأخیر انداختن زمان تخلیه معده عمل جذب را به تأخیر می اندازد.

هنگام مصرف داروها و سایر مواد خارجی، حاملی که جهت انحلال یا سوسپاند[1] نمودن این مواد به کار برده می‌شود با تأثیر گذاردن بر میزان جذب یا توزیع مواد نقش بسزایی در سمیت نهایی ماده دارد.

1. Suspend

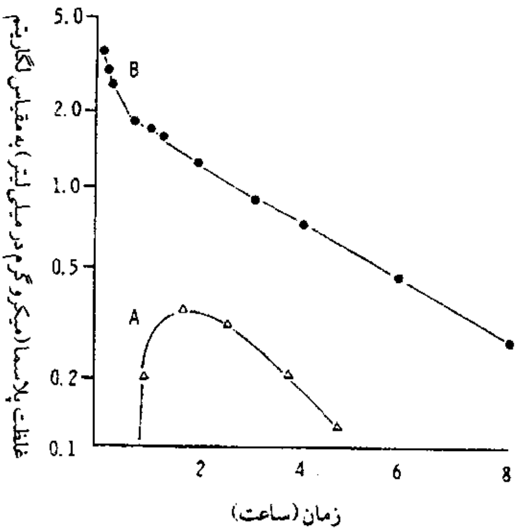
همان گونه که در فصول آتی توضیح داده خواهد شد، جایگاه جذب خود ممکن است در اثر خون‌رسانی مناسب تأثیر بسزایی در سمیت نهایی داشته باشد.

جایگاه جذب و تماس با ترکیبات نیز ممکن است نقش عمده‌ای در وضعیت نهایی این مواد داشته باشد. به عنوان مثال محیط اسیدی معده، موجب هیدرولیز شدن ماده یا غیرفعال نمودن سمومی چون زهر مترشحه از نیش مار می گردد. باکتریهای موجود در دستگاه گوارش، مانند آنزیمهای دیواره روده مواد خارجی را متابولیزه می‌نماید. فاگوسیتوز در شش‌ها عهده‌دار عمل تجزیه مواد خنثی مانند ذرات آزبست می‌باشد. حضور درازمدت این ذرات در شش‌ها نهایتاً ایجاد عوارض سمی می نماید.

توزیع ترکیبات سمی

ماده خارجی پس از جذب وارد جریان خون می گردد. تعیین ناحیه‌ای از سیستم عروقی که مواد جذب شده وارد آن می‌شوند به جایگاه جذب این مواد بستگی دارد. جذب از ناحیه پوست به خون‌رسانی مناسب نیاز دارد اما چنانچه ترکیب به صورت ذرات معلق در هوا بوده و از طریق ریه‌ها جذب گردد، به جریان خون ریوی نیاز مبرم خواهیم داشت. اکثر ترکیبات خوراکی پس از جذب در دستگاه گوارش، از راه خون وارد ورید باب کبدی می گردند که به این ترتیب خون رسانی به کبد نیز صورت می گیرد.

ترکیبات پس از جذب و ورود به جریان خون در سراسر بدن توزیع گردیده و رقیق‌تر می‌شوند. توزیع مواد در بافتها بسته به خواص فیزیکی ـ شیمیایی ترکیبات صورت می گیرد. توزیع این ترکیبات در بافتها نیز مانند جذبشان نیاز به عبور از غشاهای بیولوژیك و پیروی از اصولی دارد که قبلاً در این فصل مورد بحث قرار گرفته است. تنها صورت غیر یونیزه مواد می توانند از طریق انتشار غیرفعال از جریان خون به بافتها انتقال یابند. سیستم‌های انتقال ویژه‌ای جهت انتقال برخی از ترکیبات اعمال می‌شود و فاگوسیتوز و پینوسیتوز نیز نقش انتقال مولکولهای بزرگ و ذرات یا محلولی از مولکولهای بزرگ را به عهده دارند. غلظت این ترکیبات در پلاسما و در نمودار سطح پلاسما (شکل ۸ـ۲) نمایانگر چگونگی توزیع این مواد می‌باشد. به عنوان مثال ترکیباتی که در کلیه بافتها توزیع



شکل ۸ـ۲.
نمودار سطح پلاسمایی یك ترکیب خارجی پس از مصرف خوراکی. (A) و داخل وریدی آن (B).
تفاوت میان دو نمودار حاکی از وقوع متابولیسم اولین عبور می‌باشد.

می گردند، مانند حلالهای چربی از جمله تترا کلرید کربن، معمولاً از غلظت پلاسمایی ناچیزی برخوردار هستند، اما موادی که در pH پلاسما یونیزه گردیده و توزیع بافتی آنها براحتی صورت نمی گیرد، ممکن است دارای غلظت پلاسمایی بالاتری باشند. این ویژگی می تواند توسط معیاری به نام حجم توزیع (V_D)[1] ارزیابی گردد:

$$\text{(}V_D\text{) حجم توزیع (لیتر)} = \frac{\text{(میلی گرم) دوز}}{\text{(میلی گرم در لیتر) غلظت پلاسمایی}}$$

(جهت تعیین حجم توزیع روش دیگری نیز اعمال می‌شود که خوانندگان علاقه‌مند می توانند این روشها را در کتب مفصل‌تر در این زمینه بیابند.)

حجم توزیع در اصل حجم مایعات بدن است که ماده مورد نظر در آن توزیع می گردد. حجم توزیع همان مقدار معینی از ماده (دوز) در حجم نامعینی از آب یا مایع بدن می‌باشد. آگاهی از میزان غلظت ترکیب در آب (سطح پلاسمایی) تعیین حجم آب را امکان‌پذیر می سازد.

1. Volume of distribution

گاهی حجم توزیع به ما نشان می‌دهد که ترکیب خارجی در بافت ویژه‌ای تجمع یافته است و یا تجمع آن صرفاً به پلاسما محدود می گردد. بنابراین، چنانچه توزیع ماده‌ای عمدتاً در بافت چربی صورت گیرد، غلظت پلاسمایی آن بسیار اندك خواهد بود، اما طبق فرمول فوق حجم توزیع قابل ملاحظه‌ای خواهد داشت. نیازی نیست که ماده مورد نظر حتماً در مایعات بدن (آب بدن) توزیع گردد بلکه این ماده در یك بافت یا عضو ویژه نیز می تواند از غلظت بالایی برخوردار باشد.

غلظت پلاسمایی یا به عبارت بهتر سطح زیر غلظت پلاسمایی در منحنی غلظت ـ زمان (AUC) (شکل ۸ـ۲) با تعیین غلظتی که در آن بافت یا جایگاه، گیرنده در معرض ماده خارجی قرار می گیرد نسبت به میزان مصرف ماده (دوز)، معیار دقیق تری را به دست می‌دهد. این امر در اکثر موارد صادق است، اما استثناهایی از قبیل تجمع و تغلیظ ماده مورد نظر در بافت نیز به چشم می‌خورد. سطح پلاسمایی نمایانگر میزان جذب، توزیع، متابولیسم و دفع مواد نیز می‌باشد. این اطلاعات برای درمان و پیشگیری مصرف بیش از حد یا درازمدت داروها که هنگام محاسبه حجم توزیع تعیین می گردند، بسیار ضروری به نظر می‌رسد. بنابراین سطح پلاسمایی از معیارهای بسیار مهم سم‌شناسی به شمار می آید. تماس همه‌جانبه جانوران با ماده موردنظر از گنجایش کل بدن و از حاصلضرب حجم توزیع (V_D) در غلظت پلاسمایی تعیین می گردد.

معیار مهم دیگر، نیمه عمر ($t_{1/2}$) ترکیب موردنظر می‌باشد که ممکن است نیمه عمر پلاسما یا نیمه عمر تمام بدن باشد. این معیار مدت زمان لازم برای کاهش غلظت در پلاسما یا بدن، به نصف مقدار اولیه‌را به دست می‌دهد. نیمه عمر عامل بسیار مهمی در تعیین سمیت ترکیباتی است که دارای نیمه عمر طولانی می‌باشند. این ترکیبات طی تماس درازمدت و مزمن در بدن تجمع می‌یابند. هرچه حضور یك ماده در بدن جاندار طولانی‌تر باشد، امکان بروز اثرات سمی نیز بیشتر خواهد بود. نیمه عمر توسط دو روند متابولیسم و حذف تعیین می گردد و از آنجا که این دوروند ممکن است هر دو قابل اشباع باشند، تغییرات وابسته به دوز در نیمه عمر، تعیین کننده میزان اشباع شدگی یکی یا هردوی این روندها می‌باشد.

از شکل ۸ـ۲ چنین برمی آید که دوز خوراکی مواد نسبت غلظت پلاسما در واحد

زمان را بیش از دوز داخل وریدی کاهش می‌دهد. این امر ممکن است به دلیل متابولیزه شدن دارو و یا سایر ترکیبات طی روند جذب در دستگاه گوارش یا کبد باشد که به آن متابولیسم اولین عبور[1] اطلاق می‌گردد. در این نوع متابولیسم، با مصرف خوراکی ترکیبات مقادیر کمتری از ترکیب اولیه به گردش خون راه می‌یابد. کلیرانس کل بدن معیار دیگری جهت تعیین توانایی بدن در حذف ترکیب می‌باشد که به طریق زیر محاسبه می‌گردد:

$$\frac{\text{dose}}{\text{Auc}}$$

(اگر واحد دوز میلی‌گرم باشد، واحدها میلی‌لیتر در دقیقه و غلظت پلاسمایی میلی‌گرم در میلی‌لیتر در دقیقه است).

بعد دیگری از مرحله توزیع که ممکن است از نقطه‌نظر سم‌شناسی اهمیت داشته باشد، فرایندهای ترکیبات خارجی با پروتئین‌های پلاسما و ماکرومولکولهای گوناگون موجود در سایر بافتهاست. بسیاری از ترکیبات خارجی با پیوند غیر کووالانسی به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌گردند که به این ترتیب نحوه توزیع آنها تغییر می‌نماید. عمل توزیع ترکیبات از خون به بافتها با اتصال این ترکیبات به پروتئین‌ها کاهش می‌یابد و این به دلیل درشت بودن مولکولهای پروتئین و محدودیت عبور آنها از خلال غشا می‌باشد که تنها از طریق اعمال سیستم انتقال ویژه‌ای امکان‌پذیر است. عمل اتصال همچنین می‌تواند محدودیتهایی را در عمل دفع مواد ایجاد نماید که این مبحث در بخش‌های دیگر این فصل مورد بررسی قرار خواهد گرفت. میان ترکیبات خارجی موجود در پلاسما از نظر اتصال یا عدم اتصال آنها به پروتئین‌ها، موازنه‌ای برقرار می‌باشد و تعداد و قدرت این اتصالات بسته به نوع ترکیب متفاوت است. در این اتصالات ممکن است عواملی چون نیروهای یونی و واندروالسی[2] و اتصالات هیدروژنی و هیدروفوبیك[3] دخالت داشته باشند. ترکیبات خارجی اکثراً با آلبومین اتصال برقرار می‌نمایند، اما برخی از آنها مانند د.د.ت که لیپوفیل هستند

1. First-Pass Metabolism
2. Van der Waals
3. Hydrophobic

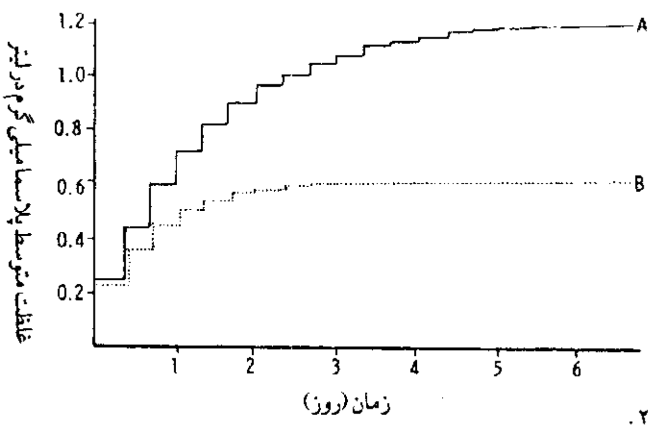
بیشتر به لیپوپروتئین‌های پلاسما متصل می گردند.

توزیع ترکیبات خارجی در بافتهایی که بتوانند در آن اثرات خود را اعمال نمایند نیز از دیدگاه سم‌شناسی از اهمیت بسزایی برخوردار است. به‌عنوان مثال، باربیتوراتها بر روی سیستم اعصاب مرکزی تأثیر می گذارند بنابراین برای اعمال اثرات فارماکولوژیك و در صورت استعمال بیش از حد، جهت بروز اثرات سمی، باید به مغز راه یابند. ورود ترکیبات خارجی به مغز به دلیل وجود مانعی که ناشی از طبیعت عروق تغذیه کننده مغز است و اصطلاحاً سد خونی-مغزی نامیده می شود، کندتر از ورود آنها به سایر بافتها صورت می گیرد. این عروق توسط سلولهایی احاطه شده‌اند که مانع ورود سریع مواد به سیستم عصبی می گردند. ترکیبات محلول در چربی مانند برخی از باربیتوراتها از طریق سیستم انتقال غیر فعال وارد مغز می‌شوند. با این حال بعضی از باربیتوراتها مانند فنوباربیتورات، اسیدهای ضعیفی هستند که یونیزه می‌شوند. از این ویژگی برای درمان مسمومیت با باربیتورات استفاده می کنند، بدین ترتیب که با تزریق سدیم بی کربنات و افزایش pH پلاسما وقوع عمل یونیزاسیون را امکان‌پذیر ساخته و این امر به نوبه خود موجب افزایش یونیزاسیون باربیتوراتهای موجود در پلاسما، تغییر موازنه و نهایتاً خروج صورتهای غیر یونیزه دارو از بافتها از جمله مغز، به پلاسما می گردد. متیل مرکوری[1]، مشتق لیپوفیلی جیوه که می تواند از سد خونی-مغزی عبور نماید، ترکیب دیگری است که به دلیل تأثیرش بر سیستم اعصاب مرکزی، سمی شناخته شده است.

ترکیبات خارجی لیپوفیل در بدن بیشتر در چربیها تجمع می‌یابند. گاهی میزان تجمع به حدی زیاد می‌شود که حجم توزیع بسیار بالا و تفکیك سطح پلاسمایی به دشواری امکان‌پذیر است. به عنوان مثال، بایفنیل‌های برومینه[2] که زمانی در صنعت بسیار مورد استفاده قرار می گرفته‌اند، دارای پایداری زیاد و میزان حلالیت بالایی در چربی می‌باشند. این تجمع ترکیبات در چربی و نتیجتاً طولانی شدن نیمه عمر کل بدن، ممکن است از دیدگاه سم‌شناسی عواقب شایان توجهی به دنبال داشته باشد. داروی تیوپنتال[3]، یك

1. Methyl Mercury
2. Polybrominated Biphenyls
3. Thiopental

باربیتورات هوش‌بر با میزان حلالیت بالا در چربی است که به دلیل قابلیت ورود سریعش به مغز از سرعت عمل بسیار زیادی برخوردار است. مصرف مداوم یا تماس مکرر و کوتاه‌مدت با برخی از ترکیبات خارجی سمی موجب تغییر حالت این ترکیبات می گردد. چنانچه دوره مصرف ماده کوتاه‌تر از نیمه عمر ترکیب باشد، ماده موردنظر در بدن تجمع خواهد یافت (شکل ۹ـ۲). در شرایط ویژه‌ای مانند اشباع عمل متابولیسم و دفع، سطح خون و بافت ممکن است به طرز ناموزون و بی‌قاعده‌ای افزایش یابد. در غیر این صورت رسیدن به حد ثابت در پلاسما متناسب با نیمه عمر پلاسما خواهد بود. بنابراین ترکیبات با نیمه عمر طولانی در صورت مصرف یا تماس مکرر علی‌رغم میزان پایین مصرف یا تماس در هر یك از دفعات، می توانند تا سطح قابل ملاحظه‌ای تغلیظ یابند (شکل ۹ـ۲).



شکل ۹ـ۲.

تجمع دو ترکیب پس از مصرف مکرر. ترکیب A دارای نیمه عمر ۲۴ ساعته و ترکیب B دارای نیمه عمر ۱۲ ساعته می‌باشند. فاصله زمانی میان هر بار مصرف ۸ ساعت است.

دفع مواد سمی

مسلماً حذف مواد سمی از بدن عامل مهمی در تعیین اثرات بیولوژیکی آنها به شمار می آید. حذف سریع این مواد احتمال بروز سمیت و مدت زمان تأثیر بیولوژیکی آنها را کاهش می‌دهد. در صورت بروز اثرات سمی، حذف ترکیب موجب کاهش شدت ضایعات ناشی از آن می گردد.

حذف ترکیبات خارجی بستگی به نیمه عمر پلاسمایی یا نیمه عمر آن در کل بدن

دارد. با این حال علاوه‌بر دفع؛ متابولیسم و توزیع این ترکیبات نیز به نیمه عمر پلاسمایی آنها مربوط می‌شود. نیمه عمر کل بدن، عبارت است از مدت زمان موردنیاز جهت حذف نیمی از ترکیب از بدن و متعاقباً دفع آن ماده.

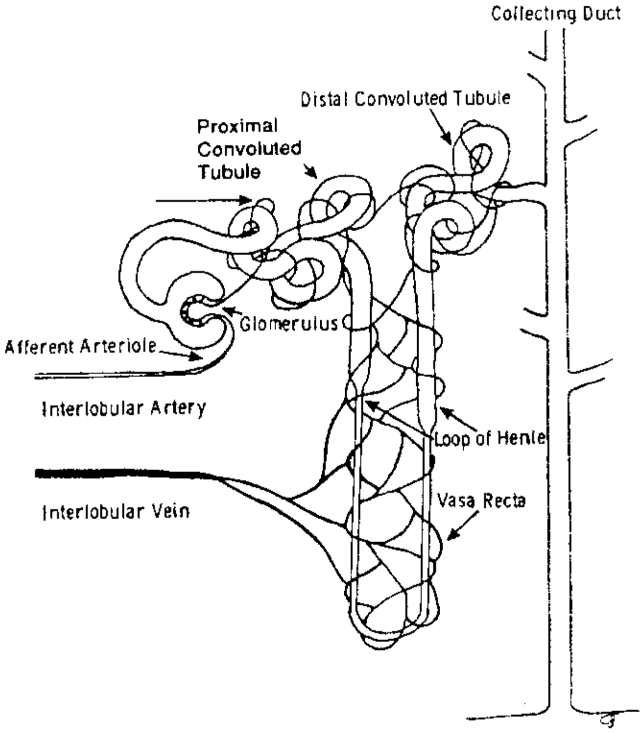
دفع اکثر ترکیبات بیشتر از طریق کلیه‌ها و ادرار صورت می گیرد. روشهای دیگر دفع، ترشح به داخل صفرا، دستگاه گوارش، شیر، عرق بدن و سایر مایعات و در مورد ترکیباتی که به صورت بخار یا گاز می‌باشند، از طریق هوای بازدمی شش‌ها صورت می گیرد.

دفع ادراری

دفع مواد از جریان خون به ادرار، محدود به مولکولهای کوچك محلول در آب می‌شود و مولکولهای بزرگی چون پروتئین‌ها نمی توانند از خلال گلومرولهای سالم عبور نمایند. مولکولهای محلول در چربی مانند بیلی روبین نیز از توبولهای کلیه باز جذب می گردند.

کلیه‌ها با دریافت در حدود ۲۵ درصد از برون ده قلبی، اولترافیلتریزاسیون بخش قابل ملاحظه‌ای از ترکیبات خارجی را در بدن به عهده دارند. دفع ادراری از طریق یکی از سه مکانیسم زیر صورت می گیرد: فیلتریزه شدن از خون به داخل حفره‌های گلومرولی، انتشار از جریان خون به داخل توبولها و انتقال فعال به داخل مایع توبولی.

ساختمان کلیه به گونه‌ای است که موجب حذف این ترکیبات از جریان خون می گردد (شکل ۱۰ـ۲). نفرونها که از اجزای بنیادین کلیه به شمار می آیند، از طریق منافذ بزرگ جدار مویرگها و فشار خون به اکثر مولکولهای کوچك موجود در گلومرولها اجازه عبور از فیلترهای توبولی را می‌دهند. دفع مولکولهای محلول در چربی از خون به‌واسطه شیب غلظتی از طریق انتشار غیرفعال صورت می گیرد. با این حال، چنانچه این ترکیبات در pH مایع توبولی غیر یونیزه باشند، به دلیل وجود شیب غلظتی از توبول به خون در رگهای خونی اطراف توبولها، امکان بازجذب آنها از توبولها به خون از طریق انتشار غیرفعال وجود دارد. مولکولهای محلول در آب که در pH مایع توبولی یونیزه می‌باشند، از طریق انتشار غیرفعال بازجذب نگردیده و وارد ادرار می‌شوند.



شکل ۱۰ـ۲.
ساختمان کلیه در پستانداران.

مولکولهای خاصی چون اسید پلی آمینو هیپوریک[1]، که متابولیت اسید پلی آمینو بنزوئیک[2] می‌باشند، توسط سیستم انتقال آنیون ویژه‌ای، از طریق انتقال فعال از خون به توبولها راه می‌یابند.

انتشار غیرفعال ترکیبات به داخل توبولها متناسب با میزان غلظتشان در جریان خون است. بنابراین هرچه مقدار این ترکیبات در خون بیشتر باشد میزان حذف آن ازخون نیز بیشتر خواهد بود. با این حال هنگامی که عمل دفع از طریق انتقال فعال یا انتشار تسهیل شده و توسط حاملهای ویژه‌ای صورت گیرد، میزان حذف ثابت و مولکولهای حامل توسط

1. *p*-Amino hippuric acid
2. *p*-Amino benzoic acid

مقادیر قابل توجهی از ترکیب اشباع می گردند که این امر ممکن است اثرات سمی قابل ملاحظه‌ای ایجاد نماید. با افزایش میزان مصرف (دوز) ترکیب، سطح پلاسمایی آن نیز افزایش می‌یابد. چنانچه عمل دفع از طریق انتشار غیرفعال صورت گیرد، میزان دفع به دلیل تناسب آن با غلظت پلاسمایی افزایش خواهد یافت. اما اگر دفع از طریق انتقال فعال انجام گیرد، افزایش میزان مصرف ممکن است منجر به اشباع حذف کلیوی و ظهور خواص سمی ترکیب در پلاسما و بافتها گردد. این امر در مورد اتانول صدق می کند، بدین ترتیب که مصرف مکرر آن موجب افزایش مداوم سطوح پلاسمایی و اثرات شناخته شده آن بر سیستم اعصاب مرکزی می گردد.

اتصال ترکیبات با پروتئین‌های پلاسما عامل دیگری است که در عمل جذب مؤثر واقع می گردد. این گونه اتصالات بخصوص اگر محکم و قوی باشند، به طوری که تنها بخش آزاد آنها بتوانند از طریق انتشار فعال به داخل توبول انتقال یابند، موجب کاهش عمل دفع از این طریق می گردند. اما به هرحال اتصال به پروتئین‌ها در انتقال فعال ترکیبات تأثیری ندارد و ترکیبی چون اسید پلی آمینو هیپوریك که ۹۰ درصد آن به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود، با اولین عبور خون از کلیه تصفیه می گردد.

pH ادرار عامل مؤثر دیگری در عمل دفع مواد به شمار می آید. چنانچه متابولیت دفع شده در ادرار قابلیت یونیزه شدن داشته باشد، ممکن است هنگام ورود به مایع توبولی یونیزه گردد. به عنوان مثال، یك داروی اسیدی مانند فنوباربیتال[1] در pH بازی ادرار یونیزه می شود و داروهای مهمی چون آمفتامین[2] در pH اسیدی ادرار یونیزه می گردند. از این خاصیت در درمان مسمومیت با باربیتوراتها استفاده می‌شود. رژیم غذایی نیز می تواند بر pH ادرار تأثیر بگذارد. به عنوان مثال رژیم شدید پروتئینی موجب افزایش pH اسیدی ادرار می گردد. میزان ادراری که از کلیه وارد مثانه می شود نیز عامل مؤثر دیگری در دفع مواد خارجی به شمار می آید. مصرف مایعات به مقدار زیاد و متعاقباً تولید ادرار فراوان موجب تسهیل عمل دفع می گردد.

1. Phenobarbital
2. Amphetamine

دفع صفراوی

دفع مواد از طریق صفرا، در مورد برخی از مواد خارجی بویژه ترکیبات درشت قطبی اهمیت می‌یابد. دفع صفراوی عملاً می‌تواند یکی از عمده‌ترین روشهای حذف مواد باشد. صفرا از هپاتوسیت‌های[1] کبدی به داخل کانالیکولها[2] ترشح و در مجرای صفراوی جریان می‌یابد که در نهایت وارد روده می‌شود. بنابراین حذف ترکیباتی که دارای دفع صفراوی می‌باشند، معمولاً از طریق مدفوع صورت می‌گیرد. همان‌طور که در جدول ۱ـ۲ مشاهده می‌شود، وزن مولکولی عامل مهمی در دفع صفراوی مواد به شمار می‌آید. بنابراین دفع صفراوی روش عمده دفع ترکیبات قطبی با وزن مولکولی ۳۰۰ یا در حدود آن، مانند گلوتاتیون کنژوگه[3] می‌باشد. دفع صفراوی مواد روند فعالی است که توسط سه سیستم انتقال ویژه یکی برای ترکیبات خنثی، یکی برای آنیونها و دیگری برای کاتیونها انجام‌پذیر است.

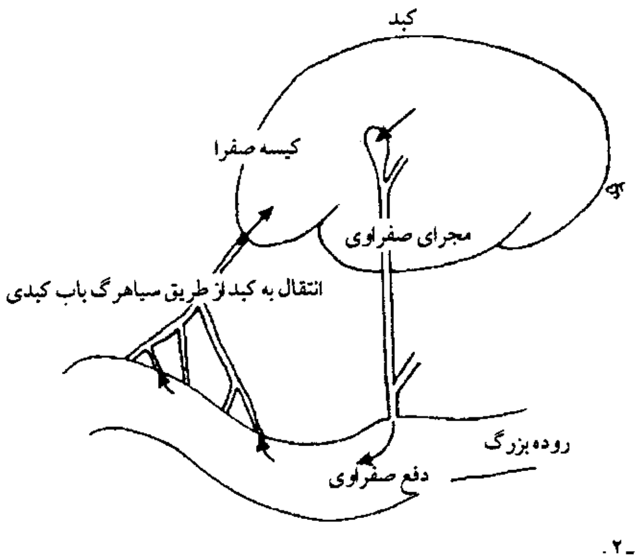
دفع صفراوی نیز ممکن است مانند دفع کلیوی که به شیوه انتقال فعال صورت می‌گیرد، اشباع شود که این امر منجر به تغلیظ رو به ازدیاد ترکیب در کبد می‌گردد. به عنوان مثال داروی فوروزوماید[4] در موش به واسطه اشباع جریان دفع صفراوی و متعاقباً افزایش غلظت دارو در کبد، موجب بروز ضایعات کبدی می‌شود.

جدول ۱ـ۲. تأثیر وزن مولکولی بر طریقه دفع بایفنیل‌ها در موش

ترکیب	وزن ملکولی	درصد دفع کلی	
		ادرار	مدفوع
بایفنیل	۱۵۴	۸۰	۲۰
۴ـمونوکلروبایفنیل	۱۸۸	۵۰	۵۰
۴َ و ۴ـدی کلروبایفنیل	۲۲۳	۳۴	۶۶
۵َو۲َ و ۵و ۴ و ۲ـپنتاکلروبایفنیل	۳۲۶	۱۱	۸۹
۶َو۳َو۲َ و ۶ و ۳ و ۲ـهگزاکلروبایفنیل	۳۶۱	۱	۹۹

1. Hepatocytes
2. Canaliculi
3. Glutathione Conjugates
4. Furosemide

تماس ماده خارجی با میکروفلورا[1] های روده از عواقب دفع صفراوی است. این باکتریها ترکیب موردنظر را متابولیزه نموده و آن را به ماده‌ای با میزان حلالیت بیشتر در چربی تبدیل می‌نماید. این مواد قابلیت بازجذب از روده به داخل ورید باب کبدی و نتیجتاً بازگشت به کبد را دارا می‌باشند. این روند منجر به پیدایش چرخه‌ای به نام چرخه مجدد آنتروهپاتیك[2] می‌گردد که سمیت را افزایش می‌دهد (شکل ۱۱ـ۲). چنانچه ترکیب مصرف خوراکی داشته باشد و بنابراین مستقیماً به کبد انتقال یافته و سپس از طریق صفرا دفع گردد، هیچ‌یك از مواد اولیه آن وارد چرخه سیستمیك نخواهد شد. از سوی دیگر میکروفلوراهای روده ممکن است ترکیب موردنظر را متابولیزه و به متابولیتهای سمی‌تری که پس از بازجذب می‌توانند منجر به اثرات سمی سیستمیك گردند، تبدیل نمایند. ترکیبات خوراکی نیز ممکن است مستقیماً با باکتریهای روده تماس یابند. به عنوان مثال، گلیکوسید سیکازین[3] در صورت مصرف



شکل ۱۱ـ۲.
دفع صفراوی مواد خارجی

1. Microflora
2. Enterohepatic Recirculation
3. Glycoside Cycasin

خوراکی و تماس با باکتریهای روده هیدرولیزه گردیده و به کارسینوژن قوی متیل آزوکسی متانول[1] تبدیل می‌شود.

بنابراین دفع صفراوی ممکن است:

۱ـ موجب افزایش نیمه عمر ترکیب گردد،

۲ـ منجر به تولید متابولیتهای سمی در دستگاه گوارش شود،

۳ـ توسط چرخه مجدد آنتروهپاتیك موجب افزایش تماس کبد با ترکیب گردد،

۴ـ اشباع شده و منجر به ضایعات کبدی شود.

جدول ۲ـ۲ نشان‌دهنده اهمیت دفع صفراوی در سمیت ترکیبات است. بر طبق این جدول، انسداد مجرای صفراوی در اکثر موارد موجب افزایش سمیت مواد شیمیایی بخصوصی می گردد.

دفع ریوی

شش‌ها جهت دفع بخارها و متابولیتهای گازی ترکیبات خارجی اهمیت می‌یابند. به عنوان مثال، حذف حدود ۵۰ تا ۶۰ درصد از دوز آروماتیك بنزن، از طریق هوای بازدم صورت می گیرد. عمل دفع به شیوه انتشار غیرفعال و با کمك شیب غلظتی از خون به آلوئولها انجام می‌شود. دفع ریوی شیوه مؤثری در دفع ترکیبات محلول در چربی به شمار می‌آید. به دلیل نازك بودن جدار مویرگها و آلوئولهای ریه و در نتیجه سهولت مبادله گازهای تنفسی مجاور با آلوئولها، همواره میان هوا و خون یك شیب غلظتی وجود دارد که این خود به علت جابجایی بی‌وقفه گازها یا بخارات و نیز جریان خون سریع در شش‌هاست. این امر عامل مهمی در درمان مسمومیت با گازهای بسیار سمی مانند دی‌اکسید کربن محسوب می‌شود. ترکیبات خارجی همچنین ممکن است متابولیزه و به متابولیتهای گازی مانند دی‌اکسید کربن تبدیل شوند.

1. Methylazoxymethanol

جدول ۲ـ۲ . تأثیر انسداد مجرای صفراوی (BDL)[1] در سمیت برخی از ترکیبات

ترکیب	LD_{50} ؛ میلی گرم در کیلوگرم		
	عمل شام (Sham)	BDL	شام : نسبت BDL
آمی تریپتیلین	۱۰۰	۱۰۰	۱
دی اتیل استیبواسترول	۱۰۰	۰/۷۵	۱۳۰
دی گوکسین	۱۱	۲/۶	۴/۲
ایندوسیانین گرین	۷۰۰	۱۳۰	۵/۴
پنتوباربیتال	۱۱۰	۱۳۰	۰/۸

سایر روشهای دفع مواد

دفع مواد از طریق شیر پستان نیز می تواند در دفع برخی از انواع ترکیبات بویژه ترکیبات محلول در چربی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار باشد. مسلماً خطر مواجهه با ترکیبات سمی موجود در شیر، نوزادان را بیشتر تهدید می کند. به‌عنوان مثال مادرانی که به‌فرزندان خود شیر می‌دهند در صورت قرار گرفتن در معرض د.د.ت، این ماده در شیر آنها ترشح می‌شود و نوزاد به نسبت وزن خود دوز بیشتری از آن را در مقایسه با مادر دریافت می کند. ترکیبات خارجی ممکن است به سایر مایعات بدن مانند عرق، اشك، منی و برخی نیز به معده و یا بزاق ترشح گردند.

متابولیسم ترکیبات خارجی

همان‌طور که تاکنون مشاهده کردیم، ترکیبات خارجی که از طریق انتشار غیرفعال جذب سیستم بیولوژیك می‌شوند، عموماً محلول در چربی می باشند و به همین دلیل تمایلی به دفع شدن از بدن ندارند. به عنوان مثال موادی چون د.د.ت و بای فنیل‌های پلی کلودینات[2] که بسیار چربی دوست[3] هستند (شکل ۱ـ۷)، به مقدار ناچیزی

1. Bile Duct Ligation
2. Polychlorinated Biphenyls
3. Lipophilic

دفع می گردند و به همین دلیل سالها در بدن جاندار باقی می مانند.

ترکیبات خارجی پس از جذب به داخل یك سیستم بیولوژیك، متابولیزه می شوند که به آن ترانسفورماسیون نیز اطلاق می شود. تغییر متابولیکی یك ترکیب تأثیر زیادی در خواص سمی، جابجایی در بدن و دفع آن دارد. میزان حلالیت در آب، در ترکیب متابولیزه شده معمولاً بیشتر از ترکیب اولیه است. در واقع به نظر می رسد که بیوترانسفورماسیون در جانوران به منظور افزایش حلالیت در آب و متعاقباً افزایش دفع ماده صورت می گیرد. تسهیل دفع یك ترکیب به معنی کاهش نیمه عمر بیولوژیکی و به حداقل رساندن سمیت بالقوه آن است. متابولیسم ممکن است بر روی فعالیت بیولوژیکی ترکیب خارجی نیز تأثیر مستقیم بگذارد.

به عنوان مثال داروی سوکسینیل کولین[1] که موجب شل شدن ماهیچه‌ها می گردد، در اثر متابولیسم به مولکولهای غیرفعال شکسته می شود. بنابراین مدت زمان اثر آن تنها چند دقیقه است (شکل ۱۲ـ۲). با این حال در برخی موارد متابولیسم موجب افزایش سمیت یك ترکیب می گردد، که در این کتاب به بررسی آن خواهیم پرداخت. نمونه‌های متعددی در این مورد وجود دارد که شایع ترین آن متابولیسم اتیلن گیلیکول[2] و تبدیل آن به اسید اگزالیك[3] است، که کم‌وبیش ایجاد سمیت می نماید (شکل ۱۳ـ۲).

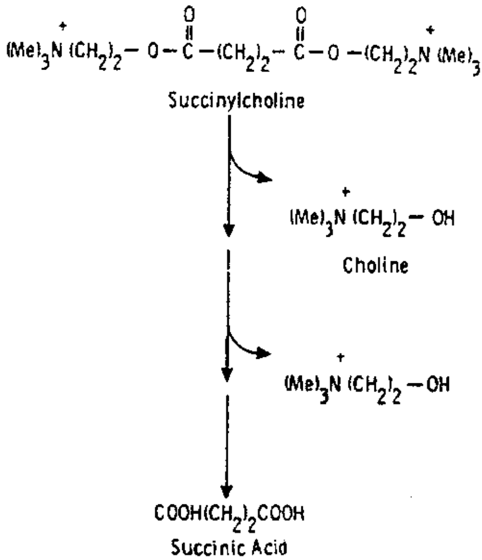
بنابراین متابولیسم با تأثیر قابل ملاحظه بر فعالیت بیولوژیکی ترکیب، افزایش قطبیت، حلالیت در آب و نتیجتاً افزایش عمل دفع یکی از مراحل بسیار مهم جابجایی به شمار می رود. به عنوان مثال داروی آرام‌بخش پاراسیتومول (که در فصل ۴ مورد بررسی قرار خواهد گرفت) دارای کلیرانس کلیوی ۱۲ میلی لیتر در دقیقه می باشد. این در حالی است که سولفات کنژوگه[4]، یکی از مهمترین متابولیتهای آن، دارای کلیرانس در حدود ۱۷۰ میلی لیتر در دقیقه است. بنابراین در مجموع عمل متابولیسم منجر به موارد زیر می گردد:

۱ـ ترانسفورماسیون مولکول به متابولیتهای قطبی تر

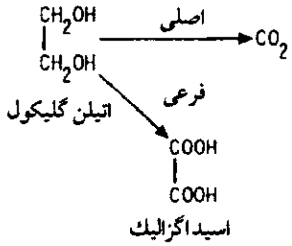
۲ـ افزایش وزن و اندازه مولکولی تا حد امکان

---

1. Succinylcholine
2. Ethylene Glycol
3 Oxalic acid
4. Sulphate Conjugate



شکل ۱۲ـ۲.
هیدرولیز داروی سوکسینیل کولین



شکل ۱۳ـ۲.
متابولیسم اتیلین گلیکول

۳ـ تسهیل عمل دفع و حذف از بدن جاندار

نتایج چنین تغییراتی شامل موارد زیر است:

الف ـ کاهش نیمه عمر ترکیب

ب ـ کوتاه شدن مدت زمان تماس ترکیب با بدن

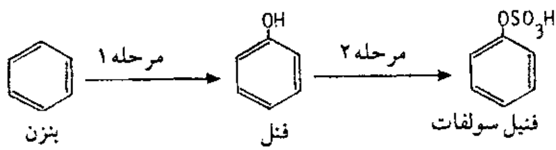
ج ـ کاهش امکان تغلیظ

د ـ تغییر احتمالی در فعالیت بیولوژیکی ترکیب

هـ ـ تغییر در مدت زمان بروز فعالیت بیولوژیکی

گاهی ممکن است متابولیسم باعث کاهش حلالیت ترکیب مورد نظر در آب و متعاقباً کاهش دفع آن گردد. به عنوان مثال، استیله شدن[1] موجب کاهش حلالیت سولفانامیدها[2] در ادرار می‌شود که این امر منجر به کریستالیزه شدن[3] این ماده در توبولهای کلیه و بروز نکروز بافتی می گردد.

روند متابولیسم به دو مرحله اول و دوم تقسیم می شود: در مرحله اول مولکول خارجی اولیه به منظور پیوستن به گروه مولکولهای فعال تغییر ماهیت یافته و سپس در مرحله دوم کنژوگه می گردد. این روند با توجه به نمونه‌ای که در شکل ۱۴ـ۲ نشان داده شده است، بهتر تفهیم خواهد شد. در این نمونه، مولکول خارجی که یك مولکول کاملاً لیپوفیل به نام بنزن است، براحتی از بدن جاندار دفع نمی گردد مگر آنکه این ماده در حالت بخار و از طریق هوای بازدم خارج شود. متابولیسم بنزن در مرحله اول، این ماده را به متابولیتهای گوناگونی تبدیل می نماید که مهمترین آنها فنل می باشد. اضافه شدن یك گروه هیدروکسیل در مرحله دوم موجب کنژوگه شدن بنزن با گروه سولفات قطبی افزوده شده به آن می شود. فنیل سولفات، متابولیت نهایی با میزان حلالیت بالا در آب است که دفع آن از طریق ادرار براحتی صورت می گیرد.



شکل ۱۴ـ۲.
متابولیسم بنزن

گرچه برخی از مولکولهای خارجی مانند فنل، از قبل بنیانهای فعالی متناسب با واکنش‌های مرحله دوم ارایه می‌دهند، اما اکثر بیوترانسفورماسیون‌ها در دو مرحله اول و دوم ایجاد واکنش می‌نمایند. فرآورده‌های به دست آمده از بیوترانسفورماسیونهای مرحله دوم ممکن است طی روند دیگری که گاهی به آن مرحله سوم واکنش می گویند،

1. Acetylation
2. Sulphonamides
3. Crystallization

مجدداً متابولیزه شود.

آنزیمها که معمولاً و نه همیشه به مقدار فراوان در کبد موجودات وجود دارند، موجب تسریع روند متابولیسم می گردند. علت این امر ورود اکثر ترکیبات خارجی از طریق دستگاه گوارش به بدن و همچنین خون‌رسانی ورید باب کبدی است که مستقیماً وارد کبد می‌شود (شکل ۷ـ۲). به هر حال لازم به یادآوری است که:

(۱) آنزیمهایی که با متابولیسم ترکیبات خارجی سروکار دارند ممکن است علاوه‌بر کبد در بسیاری از بافتها وجود داشته باشند.

(۲) آنزیمها ممکن است تنها در یك نوع سلول بخصوص عضو مورد نظر واقع گردند.

(۳) آنزیمها همیشه بر روی ترکیبات خارجی بخصوصی عمل نمی کنند بلکه ممکن است در متابولیسم آندوژنی طبیعی نیز نقش مهمی بر عهده داشته باشند.

آنزیمهایی که در بیوترانسفورماسیون ترکیبات نقش دارند، دارای نقاط تمرکز زیرسلولی بخصوصی می‌باشند. بسیاری از آنها در شبکه آندوپلاسمی و برخی در سیتوزول و تعداد معدودی نیز در سایر اعضا مانند میتوکندری یافت می‌شوند. انواع واکنش‌های متابولیکی در جدول ۳ـ۲ نشان داده شده است. جهت کسب اطلاعات بیشتر در مورد متابولیسم ترکیبات خارجی، خوانندگان می‌توانند به کتب مفصل‌تری که در منابع به آن اشاره شده است، مراجعه نمایند.

جدول ۳ـ۲ . مهمترین واکنش‌های بیوترانسفورماسیون

مرحله ۱	مرحله ۲
اکسیداسیون	سولفاته شدن
احیا	گلوکرونیداسیون
هیدرولیز	گلوتاتیون کنژوگه
هیدراته شدن	استیله شدن
دهالوژناسیون	آمینو اسید کنژوگه

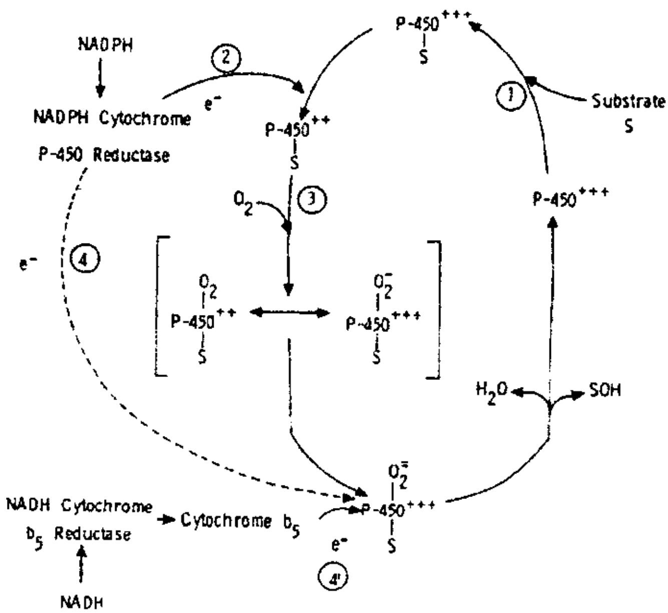
واکنش‌های مرحله اول

واکنش‌های اکسیداسیون

اکثر این واکنش‌ها توسط یك سیستم آنزیمی به نام سیتوکروم P۴۵۰ مونواکسیژناز[1] تسریع می‌شوند. این آنزیم در شبکه صاف آندوپلاسمی سلول قرار دارد که از طریق تفکیك سلولی به صورت یك بخش میکروزومی مجزا می‌گردد. گرچه این آنزیم در اکثر بافتها و نه در همه آنها یافت می‌شود، اما غلظت آن در کبد به بیشترین مقدار خود می‌رسد. واکنش‌های تسریع شده همچنین نیاز به اکسیژن مولکولی و منیزیم[2] و NADPH دارند که شمای کلی واکنش به صورت زیر است:

$$SH + O_2 + NADPH + H^+ \rightarrow SOH + H_2O + NADP^+$$

در واکنش فوق S سوبسترا می‌باشد.



شکل ۱۵ـ۲.
سیستم سیتوکروم P۴۵۰ مونو اکسیژناز که موجب تسریع مرحله اول متابولیسم بسیاری از ترکیبات خارجی می‌گردد.

1. Cytochrome P450 Mono-Oxygenase
2. Molecular Oxygen and Magnesium

ترتیب واکنش‌های متابولیك در شکل ۱۵ـ۲ نشان داده شده است. این واکنش‌ها شامل چهار مرحله جداگانه زیر می‌باشند:

۱ـ اتصال سوبسترا به آنزیم

۲ـ از دست دادن یك الکترون

۳ـ اتصال اکسیژن و جابجایی اتمها در مولکول

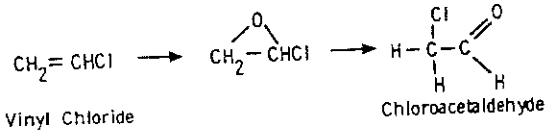
۴ـ از دست دادن دومین الکترون و از دست دادن آب

سیستم سیتوکروم P۴۵۰ در واقع مجموعه‌ای از ایزوآنزیمها می‌باشد که همه آنها دارای یك اتم آهن در کمپلکس پورفیرین[1] هستند. این سیستم موجب تسریع واکنش‌های اکسیداسیون گوناگون و تحت شرایطی سایر واکنش‌ها می گردد.

در زیر به بررسی مهمترین واکنش‌های اکسیداسیون که با سیستم سیتوکروم P۴۵۰ تسریع می‌شوند، می‌پردازیم.

در هیدروکسیلاسیون آروماتیك[2]، مانند آنچه در بنزن اتفاق می‌افتد (شکل ۱۴ـ۲) و هیدروکسیلاسیون آلی فاتیك[3]، مانند آنچه در کلرید وینیل رخ می‌دهد (شکل ۱۶ـ۲)، اکسیژن توسط یك اتصال دوگانه به مولکول می‌پیوندد. هیدروکسیله شدن بخش آلی فاتیك در پروپیل بنزن ممکن است در یکی از سه وضعیت زیر (شکل ۱۷ـ۲) صورت گیرد. حلقه‌های آلی سیکلیك و هتروسیکلیك[4] نیز ممکن است هیدروکسیله شوند.

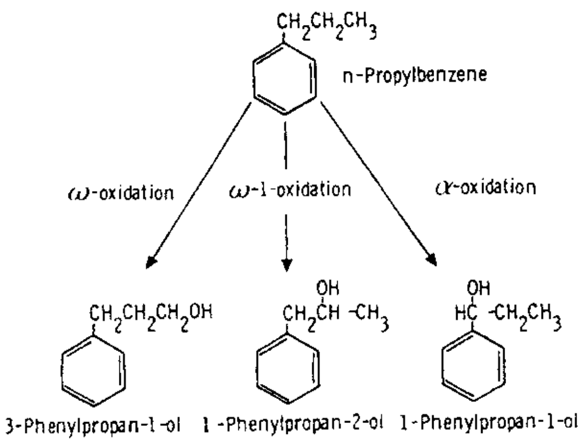
گروههای آلکیلی که به اتمهای سولفات (S)، اکسیژن (O) یا نیتروژن (N) متصل هستند، ممکن است توسط واکنش‌های دآلکیلاسیون[5] که موجب اکسیداسیون آلکیل، و



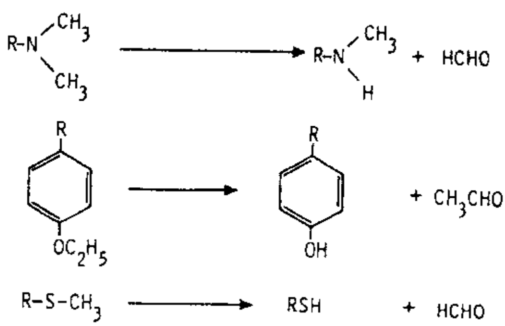
شکل ۱۶ـ۲.
اپوکسیداسیون کلرید وینیل

1. Prophyrin Complex
2. Aromatic Hydroxylation
3. Aliphatic Hydroxylation
4. Alicyclic and Heterocyclic
5. Dealkylation

سپس جابجایی اتمها در مولکول و از دست دادن آلدئید مربوطه می گردند، از این اتمها جدا شوند (شکل ۱۸ـ۲). اتمهای نیتروژن و سولفور در زنوبیوتیک‌ها[1] نیز ممکن است از طریق آنزیمهای میکروزومال[2] (شکل ۱۹ـ۲) اکسیده شده و اتمهای سولفور و هالوژن به شیوه اکسیداتیو جدا شوند (شکل‌های ۲۰ـ۲ و ۲۱ـ۲).

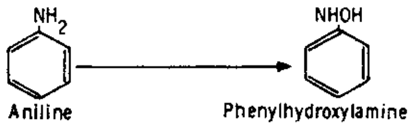


شکل ۱۷ـ۲.
اکسیداسیون پروپیل بنزن نرمال

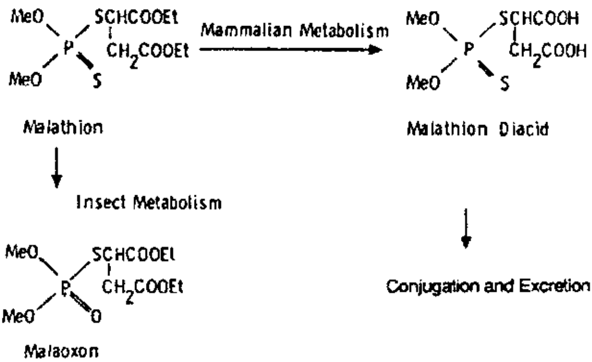


شکل ۱۸ـ۲.
واکنش‌های دآلکیلاسیون

1. Xenobiotics
2. Microsomal



شکل ۱۹ـ۲.
نیتروهیدروکسیلاسیون یك گروه آمینه آروماتیك

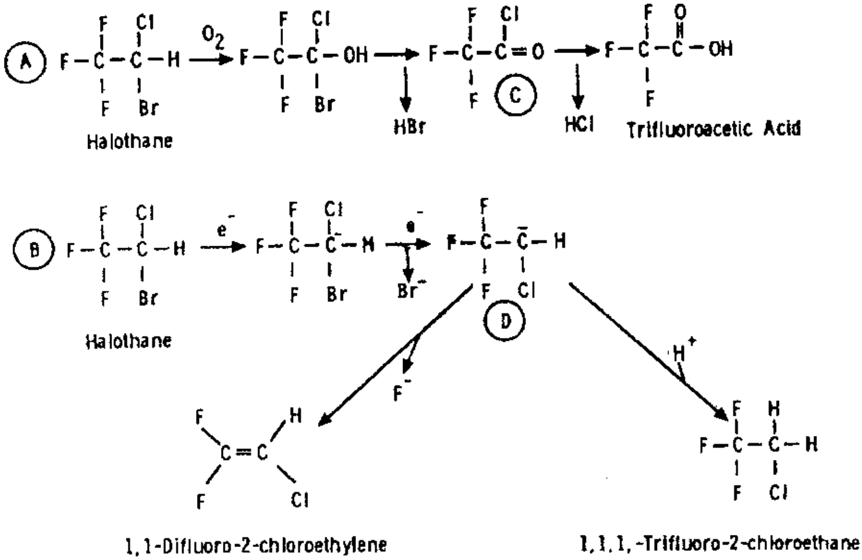


شکل ۲۰ـ۲.
متابولیسم حشره‌کش مالاتیون

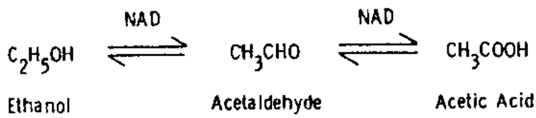
برخی از واکنش‌های اکسیداسیون توسط آنزیمهای دیگری چون الکل دهیدروژناز[1] (شکل ۲۲ـ۲)، گزانتین اکسیداز[2]، آمین اکسیداز میکروزومال[3]، مونو و دی آمین اکسیداز[4] تسریع می گردد.

پراکسیدازها[5] گروه مهم دیگری از آنزیمها هستند که موجب تسریع واکنش‌های اکسیداسیون ترکیبات خارجی می‌شوند. به عنوان مثال، حلال سمی بنزن که منجر به کم‌خونی آپلاستیك[6] می گردد، توسط پروکسیدازها در مغز استخوان متابولیزه می‌شود که این امر در مورد متابولیسم داروی هیدرالازین[7] نیز صادق است (رجوع به فصل ۴).

1. Alcohol Dehydrogenase
2. Xanthine Oxidase
3. Microsomal Amine Oxidase
4. Monoamine and Diamine Oxidases
5. Peroxidases
6. Aplastic Anaemia
7. Hydralazine



شکل ۲۱-۲.
متابولیسم هوشبر هالوتان. A مسیر اکسیداسیون و B مسیر احیا می‌باشد. C، تری فلورواستیل کلراید بعنوان میانجی وارد واکنش گردیده و موجب اسیدی شدن غشای پروتئین‌ها می‌شود. D نیز یك میانجی فعال کننده است و همچنین ممکن است در واکنش ماکرو ملکولهای سلولی و پروکسیداسیون چربی دخالت داشته باشد.



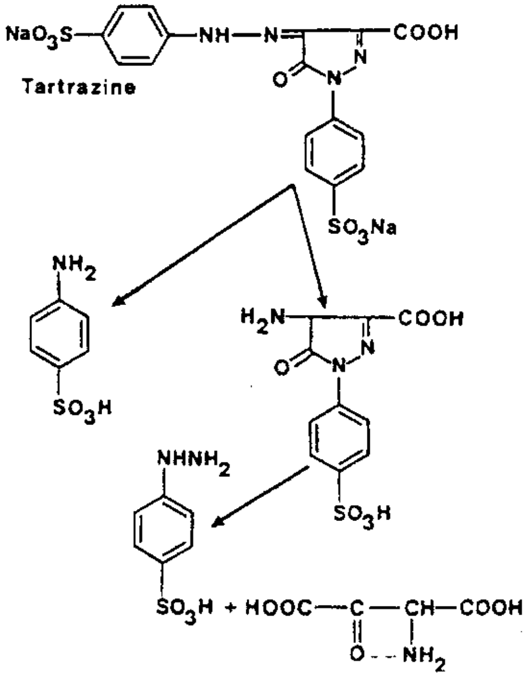
شکل ۲۲-۲.
اکسیداسیون الکل اولیه اتانول

واکنش‌های احیا

این واکنش‌ها توسط ردوکتازهای سیتوزولی[1] یا میکروزومی و همچنین باکتریهای روده که دارای ردوکتاز می‌باشند، تسریع می‌شود. معمولترین واکنش احیایی که غالباً با آن مواجه هستیم، احیای گروههای نیترو و آزو[2] می‌باشد که در رنگهای غذایی مانند

1. Cytosolic Reductases
2. Nitro and Azo groups

تارترازین[1] یافت می‌شوند (شکل ۲۳-۲). احیای آلدئیدها و گروههای کتونی[2]، اپوکسیدها[3] و اتصالات دوگانه از واکنش‌های احیایی غیرمعمول به شمار می‌آیند.



شکل ۲۳-۲.
احیای متابولیکی رنگ خوراکی تارترازین

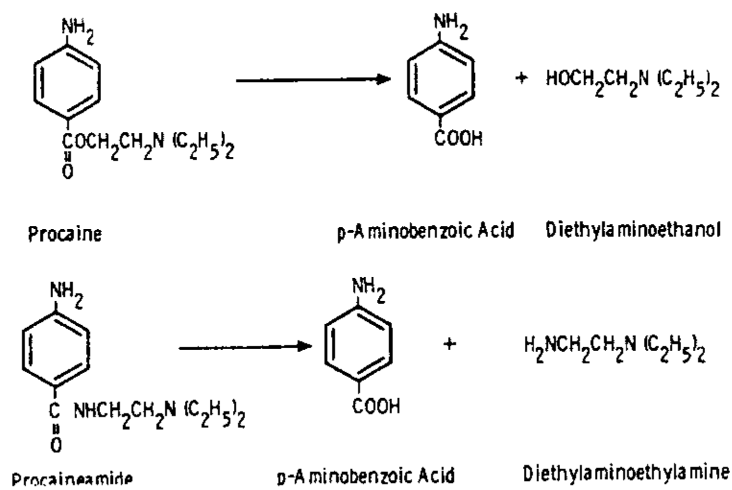
دهالوژناسیون احیا کننده[4] که توسط سیستم آنزیمی میکروزومی تسریع می گردد، از روشهای عمده متابولیسم هوشبرهایی چون هالوتان[5] به شمار می‌آید (شکل ۲۱-۲) (رجوع به فصل ۴).

دکلره شدن احیایی نیز در سمیت تتراکلرید کربن دخیل می‌باشد.

1. Tartrazine
2. Keto groups
3. Epoxides
4. Reductive Dehalogenation
5. Halothane

هیدرولیز

هیدرولیز استرها و آمیدها عملاً توسط آنزیمهای استراز و آمیداز صورت می گیرد. انواع گوناگون این آنزیمها معمولاً در سیتوزول سلولهای بافتهای مختلف و برخی نیز در پلاسما یافت می‌شوند. استرازهای میکروزومال پیشتر مورد بررسی قرار گرفته است. واکنش‌های مهم استراز و آمیداز در شکل ۲۴-۲ نشان داده شده است. نمونه‌ای از عملکرد استراز که از نظر سم‌شناسی حایز اهمیت می‌باشد، هیدرولیز داروی ساکسینیل کولین است. کوتاهی مدت زمان اثر این ترکیب به دلیل سرعت زیاد هیدرولیز شدن آن در پلاسما می‌باشد (رجوع به فصل ۴). آمیدازها نقش مهمی در سمیت داروهای ایزونیازید و فناستین[1] ایفا می‌نمایند. بنابراین هیدرولیز گام مهمی در واکنش‌های متابولیکی به شمار می آید.



شکل ۲۴-۲.
هیدرولیز یك استر (داروی پروکائین) و یك آمید (داروی پروکائین آمید).

هیدراسیون

اپوکسیدها که واسطه‌های پایدار متابولیکی می‌باشند، ممکن است توسط آنزیم

1. Isoniazid and Phenacetin

تسریع کننده هیدرولاز اپوکسید[1] بخش میکروزومی، هیدراته گردند. این فرآیند معمولاً به دلیل کم شدن فعالیت شیمیایی دی هیدرودیول[2] حاصله نسبت به اپوکسید، یك واکنش سم‌زدا به شمار می‌آید.

واکنش‌های مرحله دوم

این واکنش‌ها که به آنها واکنش‌های کنژوگاسیون[3] نیز می گویند، موجب اتصال یك گروه قطبی به مولکول خارجی می گردد. این گروه قطبی یا به گروه خود و یا به گروه اتصال یافته در مرحله اول مانند گروه هیدروکسیل، کنژوگه می‌شود که موجب افزایش حلالیت مولکول خارجی در آب و نتیجتاً خروج سریع آن از بدن بدون اعمال اثرات سمی می گردد. گروههای متصل شده در واکنش‌های مرحله دوم عموماً گروههایی هستند که در متابولیسم حد واسط دخیل می‌باشند. انواع واکنش‌های کنژوگاسیون به شرح زیر است:

سولفاته شدن

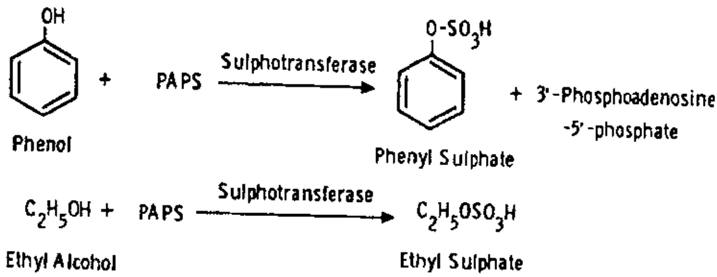
مهمترین شیوه کنژوگاسیون ترکیبات خارجی، اتصال بنیان سولفات به گروه هیدروکسیل است. این واکنش توسط آنزیم سولفوترانسفراز سیتوزولی[4] و با استفاده از کوآنزیم فسفو آدنوزین فسفوسولفات[5] تسریع می گردد. ترکیب حاصله استری بسیار قطبی و محلول در آب می‌باشد. گروههای هیدروکسیل آروماتیك و آلیفاتیك ممکن است مانند گروههای نیتروهیدروکسی و گروههای آمینه توسط سولفات، کنژوگه شوند (شکل ۲۵ـ۲).

گلوکورونیداسیون[6]

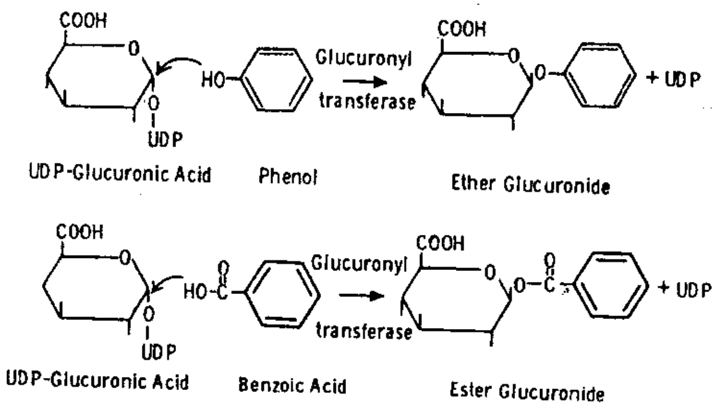
اسید گلوکرونیك که یك مولکول کربوهیدرات قطبی و محلول در آب می‌باشد، ممکن است به گروههای هیدروکسیل، اسید کربوکسیل، آمینه و تیولها متصل گردد (شکل ۲۶ـ۲). این روند از واکنش‌های مهم متابولیسم مرحله دوم است که توسط آنزیم

1. Epoxide Hydrolase
2. Dihydrodiol
3. Conjugation
4. Cytosolic Sulphotransferase
5. Phosphoadnosine Phosphosulphate
6. Glucuronidation

میکروزومی گلوکورونوزیل ترانسفراز[1] و اسید یوریدین دی فسفات گلوکرونیک[2]، به عنوان کوفاکتور[3]، انجام می‌پذیرد. سایر کربوهیدراتها نیز در کنژوگه شدن ترکیبات دخالت دارند، از جمله گلوکز که حشرات از آن برای ساختن گلیکوسیدها استفاده می‌کنند. ریبوز و زایلوز[4] نیز ممکن است در واکنش‌های کنژوگاسیون ترکیبات مورد استفاده قرار گیرند.



شکل ۲۵ـ۲.
کنژوگاسیون یك فنل و یك الکل آلیفاتیك با سولفات. PAPS (فسفو آدنوزین فسفو سولفات)



شکل ۲۶ـ۲.
کنژوگاسیون یك فنل و یك اسید کربوکسیل با اسید گلوکرونیك

1. Glucuronosyl Transferas
2. Diphosphate Glucuronic acid
3. Cofactor
4. Ribose and Xylos

کنژوگاسیون گلوتاتیون

از دیدگاه سم‌شناسی، این واکنش به دلیل از میان بردن واسطه فعال، از شیوه‌های مهم متابولیسم مرحله دوم محسوب می‌شود. گلوتاتیون یك تری پپتید است که در بسیاری از بافتهای پستانداران، بخصوص در کبد یافت می‌شود. این ماده با پیوستن به مرکز فعال مولکول و پاکسازی انواع مختلف ترکیبات فعال کننده و نتیجتاً کاهش یا از بین بردن سمیت ماده، نقش مهمی در حفاظت بدن ایفا می‌نماید. معمولاً گروه سولفیدریل به عنوان یك نوکلئوفیل عمل می کند، یا جایگزین اتم دیگری می گردد و یا اینکه به یك جایگاه الکتروفیلی حمله‌ور می‌شود (شکل ۲۷ـ۲). بنابراین گلوتاتیون ممکن است به طریقه شیمیایی و یا آنزیمی تسریع و با ترکیبات متعددی که متابولیتهای فعال کننده یا الکتروفیلیك حاصل از واکنش‌های مرحله اول هستند، ایجاد واکنش نماید. این واکنش‌ها توسط یك گروه گلوتاتیون ترانسفراز واقع در بخش محلول سلول و گاهی نیز در بخش میکروزومال تسریع می گردند. سوبستراها شامل اپوکسیدهای آروماتیك، هتروسیکلیك، آلی سیکلیك، آلیفاتیك، هالوژنهای ترکیبات آلیفاتیك غیر اشباع و نیترو می‌باشند. ترکیب کنژوگه حاصله بدون تغییر بدرون صفرا ترشح می‌شود و یا جهت ایجاد نیتروژن استیل سیستئین کنژوگه[1] یا اسید مرکاپتوریك[2] بیشتر از طریق واکنش‌های مرحله سوم متابولیزه می گردد (شکل ۲۷ـ۲).

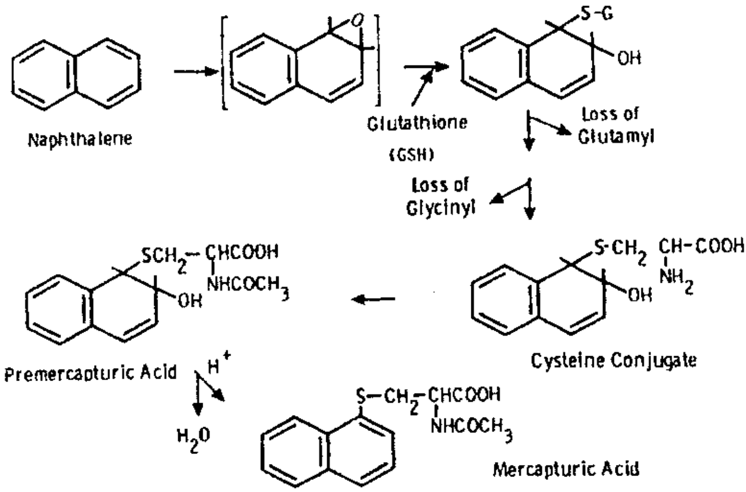
استیلاسیون

ماده حاصله از این واکنش متابولیکی به دلیل کاهش میزان حلالیت در آب، نسبت به ماده اولیه نامعمول به نظر می‌رسد. سوبستراهای استیلاسیون شامل ترکیبات آمینه آروماتیك، سولفونامیدها، هیدرازینها و هیدرازیدها می‌باشند (شکل ۲۸ ـ ۲).

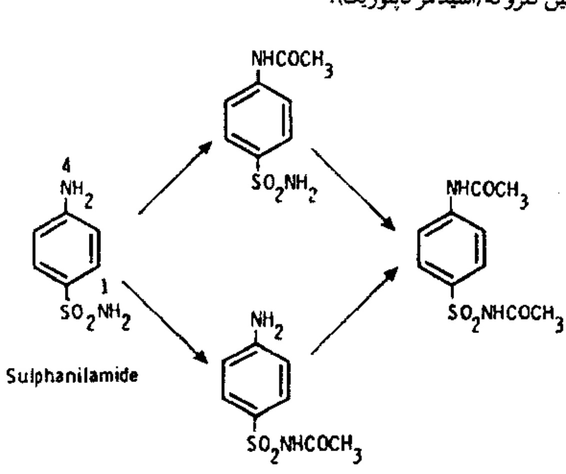
آنزیمهای دخیل در این دسته از واکنش‌ها استیل ترانسفرازها هستند که در سیتوزول سلولهای کبدی، مخاط معده و گلبولهای سفید یافت می‌شوند. این آنزیمها از استیل کوآنزیم A به عنوان کوفاکتور استفاده می کنند. در خرگوش و احتمالاً در انسان

1. Acetylcysteine
2. Mercapturic acid

دو ایزوآنزیم با عملکردهای متفاوت وجود دارند که هر ایزوآنزیم بخصوص به طریقه ژنتیکی تعیین و به دو دسته جداگانه استیلاتورهای کُند و تند مجزا می گردند. این امر نقش مهمی در سمیت داروهای بخصوصی چون هیدرالازین (رجوع به فصل ۴)، ایزونیازید و پروکائین آمید دارد. این نمونه‌ها اهمیت عوامل ژنتیکی را در سم‌شناسی به اثبات می‌رسانند.



شکل ۲۷ـ۲.
متابولیسم نفتالین و نمایش کنژوگاسیون نفتالین اپوکسید با گلوتاتیون و متعاقباً تشکیل نیتروژن استیل سیستئین کنژوگه (اسید مرکاپتوریك).



شکل ۲۸ـ۲.
استیلاسیون گروههای آمینه و سولفانامید در داروی سولفانیلامید

کنژوگاسیون آمینو اسید

اسیدهای آلی خارجی (علاوه بر اسید گلوکرونیک که در بالا توضیح داده شد) با اسیدهای آمینه نیز کنژوگه می گردند. نوع اسید آمینه به کار برده شده بستگی به گونه جاندار دارد. در واقع گونه‌ها با سیر تکاملی یکسان از اسیدهای آمینه مشابهی که گلیسین متداولترین آن است، بهره می جویند. گروه اسید کربوکسیلیك ابتدا با کوآنزیم A و سپس با اسید آمینه ویژه‌ای واکنش می‌دهد. آنزیم آمیلاز کاتالیزوری است که در میتوکندری یافت می‌شود.

متیلاسیون

گروههای هیدروکسیل، آمینه و تیول ممکن است توسط یکی از انواع ترانسفرازها متیله گردند. این واکنش‌ها توسط ترکیبات آندوژنی صورت می گیرد که زنوبیوتیکها در آن نقش سوبسترا را ایفا می کنند. این واکنش نیز مانند استیلاسیون به جای افزایش موجب کاهش حلالیت ترکیب در آب می‌شود.

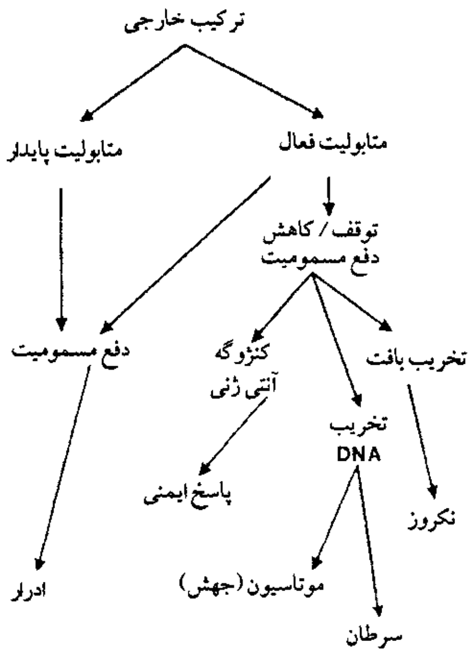
نمونه مهم از نظر سم‌شناسی، متیلاسیون فلزات سنگینی چون جیوه می‌باشد که توسط میکروارگانیسم‌های محیط (رجوع به فصل ۸) صورت می گیرد. این واکنش به دلیل ایجاد تغییر در خواص فیزیکی-شیمیایی جیوه و تبدیل آن از یك یون غیر آلی محلول در آب به یك ترکیب آلی محلول در چربی اهمیت می‌یابد. این واکنش موجب عدم مطابقت در سمیت جیوه می گردد، به نحوی که یون جیوه با اثرات سمی بر بافت کلیه، در مقابل جیوه آلی با تأثیر سمی بر روی سیستم عصبی، قرار می گیرد.

علاوه بر موارد فوق‌الذکر ممکن است واکنش‌های دیگری نیز بر روی مولکول خارجی صورت گیرد که علاقه‌مندان می توانند جهت کسب اطلاعات بیشتر به کتب و مجلات معرفی شده در فهرست منابع مراجعه نمایند. به هر حال باید یادآور شد که علی‌رغم بیگانه بودن یك مولکول در یك ارگانیسم زنده، این مولکول برای آنزیمی که در شیوه‌های معمول متابولیسم به کار می‌رود، یك سوبسترا به شمار می آید که ساختار مناسب شیمیایی آن موجب گسترش دامنه واکنش‌های متابولیکی بالقوه در ترکیبات می گردد. ترکیبات خارجی در یك جاندار می توانند به طور همزمان توسط آنزیمهای متعدد متابولیزه شوند که بر این اساس روشهای متابولیك و متابولیتهای مختلفی نیز به وجود خواهد آمد. میان روشهای

متابولیکی توازنی وجود دارد که اغلب تعیین کننده میزان سمیت ترکیب است.

سمزایی در تقابل با سمزدایی

متابولیسم ترکیبات خارجی را اصطلاحاً سمزدایی گویند. علت این امر را می‌توان در متابولیسم این ترکیبات و تبدیل آنها به مواد محلول‌تر در آب با قابلیت دفع سریع از بدن و کاهش سمیت جست و جو نمود. با این حال در برخی موارد عکس این قضیه رخ داده و متابولیتی تولید می‌گردد که از ترکیب اولیه سمی‌تر است. نمونه بارز این فرآیند داروی پاراسیتومول (استامینوفن) است که در فصل ۴ به تفصیل مورد بررسی قرار خواهد گرفت. با این حال در این مورد شیوه‌های متابولیسم متعددی با یکدیگر در رقابت هستند و نتیجتاً عواملی که موجب تغییر توازن میان این شیوه‌ها می‌گردند، بر سمیت نهایی ترکیب نیز تأثیر می‌گذارند. توازن میان شیوه‌های سمزایی و سمزدایی (شکل ۲۹ـ۲) در سم‌شناسی از اهمیت زیادی برخوردار است. به طوری که برخی از عوامل مؤثر بر سمیت، بر اساس چنین توازنی عمل می‌نمایند که این مبحث در همین فصل مورد بررسی قرار خواهد گرفت.



شکل ۲۹ـ۲.

شمایی از گوناگونی تأثیرات متابولیسم یك ترکیب بر روی موجود زنده.

عوامل مؤثر بر پاسخهای سمی

همان گونه که قبلاً ذکر گردید، متابولیسم عامل مهمی در تعیین سمیت ترکیبات است و عوامل مؤثر بر جابجایی این ترکیبات نهایتاً بر سمیت آنها نیز تأثیر گذار خواهد بود. عوامل گوناگونی از این دسته وجود دارند که شیمیایی یا بیولوژیکی هستند. عوامل شیمیایی دارای خواص فیزیکی - شیمیایی (pKa، میزان لیپوفیلی، اندازه، شکل) و شیرالیتی[1] (انواع مختلف ایزومرها) می‌باشند. عوامل بیولوژیکی از تنوع بیشتری برخوردار است و شامل گونه‌ها، عوامل ژنتیکی، رژیم غذایی، سن، جنس و شرایط پاتولوژیکی است. بسیاری از این عوامل بر روی متابولیسم و متعاقباً بر سمیت ترکیب تأثیر می گذارند. به عنوان مثال ایزومرهای گوناگون به شیوه‌های مختلف متابولیزه می گردند و بنابراین بروز فعالیت‌های بیولوژیکی آنها نیز متفاوت است. تفاوتهای ژنتیکی در انسانها بر روی متابولیسم و متعاقباً سمیت ترکیب تأثیر می گذارند. گونه‌های مختلف جانداران دارای قابلیت‌های متابولیکی متفاوتی هستند و در نتیجه ممکن است کم و بیش نسبت به تأثیرات سمی برخی ترکیبات حساسیت نشان دهند. ترکیبات موجود در رژیم غذایی ممکن است بر شیوه‌های متابولیکی، میزان متابولیسم و در نهایت تعیین سمی بودن یا نبودن یك ترکیب مؤثر واقع گردند. به هر حال از آنجا که بسیاری از این عوامل در فصول آتی با مثالهایی مورد بحث و بررسی قرار خواهند گرفت، در اینجا از پرداختن به آن صرفنظر می‌شود.

گونه

گونه‌های مختلف جانداران اغلب در نحوه پاسخ به ترکیبات سمی تفاوت فاحشی با یکدیگر دارند که این امر در دامپزشکی، پزشکی و سم‌شناسی محیطی بسیار حایز اهمیت است. به عنوان مثال، داروها جهت استفاده نهایی انسان، ابتدا بر روی حیوانات مورد آزمایش قرار می گیرند. چنانچه پاسخ به دارو در انسان بسیار متفاوت با پاسخ آن در موش صحرایی یا موش خانگی باشد، در آزمایشهای کلینیکی دچار مشکل خواهیم گردید.

داروهای مورد مصرف در دامپزشکی نیز ممکن است در گونه‌های مختلف مورد

---

1. Chirality

استفاده قرار گیرند. چنانچه سمیت این داروها تفاوت فاحشی با یکدیگر داشته باشند، این امر منجر به مرگ یا بروز آسیب‌های پاتولوژیکی در حیوانات اهلی و خانگی می گردد. بسیاری از گونه‌های کاملاً متفاوت در محیط ممکن است با قرار گرفتن در معرض آفت کشها پاسخهای بسیار متفاوتی بروز دهند که درواقع این پاسخهای متنوع از آفت کشها ناشی می‌شود. حشره کشهایی چون ترکیبات اورگانوفسفروس[1] و د.د.ت (رجوع به فصل ۷)، درحشرات نسبت به انسان و سایر پستانداران دارای اثرات سمی بیشتری می‌باشند که این امر از تفاوتهای متابولیکی موجود میان این دو گونه ناشی می‌شود. به عنوان مثال حشره کش مالاتیون به واسطه عمل هیدرولیز در پستانداران متابولیزه می‌شود، اما در حشرات این ماده اکسیده و به مالاکسون[2] تبدیل و سپس با اتصال به آنزیم کولین استراز[3] موجب مهار این آنزیم می گردد (شکل‌های ۲۰-۲ و ۴-۷، و رجوع به فصل ۷).

گونه‌های بسیاری وجود دارند که از نظر متابولیسم بایکدیگر متفاوتند و توصیف جزئیات آن از حدود این کتاب خارج است. علاقه‌مندان می توانند به فهرست منابع در پایان همین فصل مراجعه نمایند.

نژاد حیوان

همان طور که گونه‌های مختلف جانداران در پاسخ به ترکیبات سمی و روش متابولیزه نمودن آنها بایکدیگر تفاوت دارند، نژادهای مختلف جانداران نیز ممکن است پاسخهای متفاوتی از خود بروز دهند. به‌عنوان مثال، قابلیت متابولیزه نمودن باربیتوراتها و میزان تأثیرات فارماکولوژیکی آنها در نژادهای مختلف موشها، تفاوت فاحشی بایکدیگر دارند (جدول ۴-۲).

جنس

جنس نر و ماده نیز به دلیل تفاوتهای متابولیکی و هورمونی، پاسخهای متفاوتی را بروز می‌دهند. در برخی از گونه‌ها متابولیسم ترکیبات در جنس نر سریع‌تر از جنس ماده صورت می گیرد، گرچه چنین تفاوتی در همه گونه‌ها وجود ندارد. علاوه بر ایجاد تفاوتهای متابولیکی،

1. Organophosphorus
2. Malaoxon
3. Cholinesterase

شیوه‌های متفاوت دفع ترکیبات نیز از میزان حساسیت دو جنس به ترکیبات ناشی می‌شود.

جدول ۴ ـ ۲. تفاوتهای قابل ملاحظه میان مدت زمان فعالیت هگزوباربیتال در موشها

نژاد	زمان خواب
A/NL	۴۸±۴
BALB/cAnN	۴۱±۲
C۵۷ L/HeN	۲۲±۳
C۳HFB/HeN	۲۲±۳
SWR/HeN	۱۸±۴
سوئیس (non-inbred)	۴۳±۱۵

به عنوان مثال، به دلیل تفاوت در شیوه دفع مواد، تومورهای کبدی وابسته به دی نیترو تولوئن[1] بیشتر در مردان مشاهده شده است. گلوکرونید کنژوگه در مردان توسط صفرا و در زنان از طریق ادرار دفع می‌شود. این ماده در روده توسط باکتریها باز جذب می‌گردد که این امر منجر به تشکیل تومورهای کبدی می‌گردد. نمونه دیگری از تفاوت جنسی که دارای منشأ هورمونی و متابولیکی است، تفاوت میان درجه حساسیت موشهای نر و ماده به کلوروفرم و میزان آسیب کلیوی ناشی از آن در هر یك از دو جنس می‌باشد. موشهای نر حساسیت بیشتری به این دو ماده دارند که این حالت با اخته کردن موش نر از میان رفته و با کمك آندوژنها مجدداً به دست می‌آید. شاید تستوسترون نیز یکی از عواملی باشد که با تأثیر بر آنزیم میکروزومال در متابولیسم کلوروفرم موجب افزایش متابولیسم این ماده در مردان می‌گردد.

نقش عوامل ژنتیکی و تفاوت انسانها در پاسخ

تفاوت ژنتیکی بویژه در میان انسانها که از نظر ژنتیکی مخلوط گردیده‌اند، بسیار حایز

1. Dinitrotoluene

اهمیت است. امروزه نمونه‌های بسیاری از واکنش‌های سمی داروها وجود دارند که به دلیل نقایص یا تفاوتهای ژنتیکی موجود در متابولیسم بدن افراد مختلف به وقوع می‌پیوندند. بهترین نمونه آن در انسان فنوتیپهای استیلاتور هستند که در واکنش استیلاسیون (رجوع به صفحه ۸۸) به دلیل وقوع متاسیون و افزایش آللهای متاسیونی، حاکی از تفاوتهای ژنتیکی در انسانها می‌باشد. این امر منجر به عملکرد سریع یا کند استیلاتورها می گردد که عملکرد کند آن در نتیجه کمبود آنزیم فعال کننده استیل ترانسفراز می‌باشد. این امر عامل مهمی در بروز اثرات سمی داروها به شمار می آید که از جمله می توان بروز سندرم لوپوس[1] توسط هیدرالازین که در فصل ۳ توضیح داده شده است، سندرم لوپوس ناشی از پروکائین آمید[2] و آسیب کبدی و اختلالات عصبی محیطی ناشی از ایزونیازید را نام برد.

عامل ژنتیکی مهم دیگر در متابولیسم، درهیدروکسیلاسیون دبریسوکوئین[3] نشان داده شده است که در فصل ۴ به جزئیات آن پرداخته خواهد شد. تفاوت در عمل اکسیداسیون در مورد تعدادی از داروها ازجمله فنی توئین[4]، اسپارتئین[5] و فنفورمین[6] نشان داده شده است. در برخی موارد واکنش‌های سمی با متابولیت کننده‌های ضعیف همراه می گردند (رجوع به فصل ۴).

پاسخهای سمی به ترکیبات شیمیایی خارجی حاکی از تفاوتهای فاحش موجود میان انسانهاست که برخی از این تفاوتها را می توان به عوامل ذکر شده فوق نسبت داد. علاوه بر تفاوتهای متابولیکی ژنتیکی، تفاوت ژنتیکی ممکن است در گیرنده‌ها یادر پارامترهای ایمنی نیز وجود داشته باشد که منجر به گوناگونی پاسخهای سم‌شناسی و فارماکولوژیکی به داروها و سایر ترکیبات خارجی می گردد. مثالهای متعددی در این زمینه بعدها در این کتاب مورد بررسی قرار خواهند گرفت. با این وجود در برخی موارد واکنش‌های بخصوصی با ماهیتهای

---

1. Lupus Syndrome
2. Procainamide
3. Debrisoquine
4. Phenytoin
5. Sparteine
6. Phenformin

نامعلوم به‌وقوع می‌پیوندند و گاهی نیز جهت وقوع یك واکنش سمی، مجموعه‌ای از این عوامل مورد نیاز است (رجوع به فصل ۴، هیدرالازین). متأسفانه بسیاری از این گوناگونیها که در انسانها مشاهده می‌شود، در حیوانات آزمایشگاهی به چشم نمی‌خورد و بنابر این واکنش‌های سمی نادر و خطرناك که زندگی انسانها را تهدید می‌نمایند، ممکن است در حیطه بررسی سمیت در حیوانات قرار نگیرد. این واکنش‌های سمی نادر و خطرناك تنها زمانی قابل شناسایی هستند که بسیاری از انسانها در معرض ترکیب شیمیایی ویژه این واکنش‌ها قرار گرفته باشند.

عوامل محیطی

عامل مؤثر دیگر بر جمعیت انسانها محیط یا در مفهوم دقیق‌تر سایر مواد شیمیایی می‌باشد که افراد در معرض آن قرار می گیرند. بنابر این ماده شیمیایی موجود در رژیم غذایی، هوا یا آب ممکن است بر پاسخ سمی به ماده شیمیایی دیگر تأثیر بگذارد. برخلاف حیوانات آزمایشگاهی، انسانها ممکن است هنگام مواجهه با وقوع یك آلودگی شیمیایی صنعتی، توسط داروهای متعددی تحت معالجه قرار گیرند. این داروها بر شیوه واکنش بدن نسبت به ترکیبات شیمیایی تأثیر می گذارند. مصرف یك دارو ممکن است بر پاسخ داروی دیگر تأثیر بگذارد. به عنوان مثال، احتمال بروز آسیب‌های شدید کبدی در افرادی که علاوه بر مصرف بیش از حد پاراسیتومول، مقادیر قابل ملاحظه‌ای الکل یا باربیتورات نیز مصرف نموده‌اند، بیشتر است. الکل و باربیتورات، هر دو موجب ترشح آنزیمهای متابولیکی و افزایش عملکرد آن در موجود زنده[1] می گردند.

ترکیباتی که با مهار آنزیمهای بخصوصی مسیرهای متابولیکی را مسدود می‌سازند، از سایر عوامل مؤثر بر پاسخهای سمی به شمار می آیند. به عنوان مثال، به نظر می‌رسد که احتمال بروز التهابهای ناشی از مصرف الکل در کارگرانی که درمعرض حلال دی متیل فرم آمید[2] قرار می گیرند، به دلیل مهار متابولیسم الکل، بیش از کارگرانی است که در معرض این حلال قرار نگرفته‌اند. رژیم غذایی دربرگیرنده بسیاری از مواد مؤثر بر آنزیمهای متابولیسم

1. in vivo
2. Dimethylformamide

دارو مانند آنزیمهای میکروزومی است که باعث ترشح بتا ـ نفتوفلاون[1] موجود در برخی سبزیجات می شود. مصرف سیگار و الکل نیز بر متابولیسم داروها و پاسخهای فارماکولوژیك و توکسیکولوژیك بی تأثیر نیستند.

وضعیت پاتولوژیکی

از تأثیر کیفیت بیماری بر متابولیسم و سمیت، اطلاعات دقیقی در دست نیست. بیماریهای کبدی بی تردید بر متابولیسم تأثیر می گذارند اما بیماریهای گوناگون کبدی تأثیرات متفاوتی بر متابولیسم دارند. بیماریهایی چون آنفولانزا نیز احتمالاً به واسطه تولید اینترفرون[2] بر روی آنزیمهای متابولیز کننده داروها تأثیر می گذارند.

پرسش‌ها

۱ـ روند های دخیل در جذب ترکیبات شیمیایی ازجایگاههای تماس متعدد نام برده شده در سیستم پستانداران را توضیح دهید و عوامل مؤثر بر روندهای جذب را تعیین نمایید.

۲ـ سه مورد از موارد زیر را توضیح دهید:

الف. حجم توزیع

ب. اثر عبور اول

ج. اتصال مواد شیمیایی به پروتئین‌های پلاسما

د. قانون انتشار فیکس

۳ـ علت اهمیت آگاهی یك سم‌شناس از سطح پلاسمای یك ترکیب خارجی را توضیح دهید. چه عواملی بر میزان سطح پلاسما تأثیر می گذارند و چه نوع اطلاعاتی ممکن است از آن به دست آید؟

۴ـ با آوردن مثالهایی از سوبستراها جهت روشن ساختن پاسخ خود، به سه مورد از موارد زیر پاسخ کوتاه بدهید:

1. Naphthoflavone
2. Interferon

الف. سیتوکروم P۴۵۰

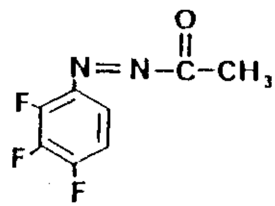
ب. استیلاسیون

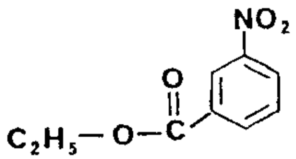
ج. کنژوگاسیون گلوتاتیون

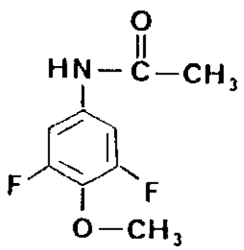
د. احیا

هـ. الکل دی هیدروژناز

۵ـ ترکیبات زیر داروهای فرضی می‌باشند. با کمك نمودار، روشهایی راکه ممکن است از نظر شما این مواد توسط پستانداران متابولیزه گردند، ذکر نمایید. نام آنزیم یا آنزیمهایی که موجب تسریع بیوترانسفورماسیونهای ذکر شده می گردند را بیان کنید.







۶ـ شیوه‌ها و مکانیزم‌های دخیل در دفع داروها از بدن پستانداران را توضیح دهید. چه عواملی بر دفع مواد تأثیر دارند و این عوامل چگونه از نظر سم‌شناسی اهمیت می‌یابند؟

۷ـ نقش خواص فیزیکی ـ شیمیایی ترکیبات را در جابجایی آنها توضیح دهید.

فهرست منابع

Ballantyne, B., Marrs, T. and Turner, P. (Eds) (1993) various chapters in Part 1, vol. 1, **General and Applied Toxicology**, Basingstoke: Macmillan.

Bruin, A. DE (1976) **Biochemical Toxicology of Environmental Agents**, Amsterdam: Elsevier.

Caldwell, J. and Jakoby, W.B. (Eds) (1983) **Biological Basis of Detoxication**, New York: Academic Press.

Cassarett and Doull's Toxicology, Amdur, M.O., Doull, J. and Klaassen, C. (Eds) (1991) 4th edition, New York: Pergamon Press.

Clark, B. and Smith, D.A. (1986) **An Introduction to Pharmacokinetics**, 2nd edition, Oxford: Blackwell.

Gibson, G.G. and Skett, P. (1993) **Introduction to Drug Metabolism**, 2nd edition, London: Chapman and Hall.

Hathway, D.E. (1984) **Molecular Aspects of Toxicology**, London: The Royal Society of Chemistry.

Hawkins, D.R. (Ed.) (1988-1993) **Biotransformations**, vols. 1-5, London: The Royal Society of Chemistry.

Hodgson, E. and Levi, P.E. (1987) **A Testbook of Modern Toxicology**, New York: Elsevier.

Hodgson, E. and Levi, P. E. (Eds) (1994) **Introduction to Biochemical Toxicology,** Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange.

Hodgson, E., Bend, J. and Philpot, R.M. (Eds) (1979 - •) **Reviews in Biochemical Toxicology**, New York: Elsevier / North Holland.

Jakoby, W.R. (Ed.) (1980) **Enzymic Basis of Detoxification,** New York: Academic Press.

Jakoby, W. R., Bend, J.R. and Caldwell, J. (Eds) (1982) **Metabolic Basis of Detoxification**, New York: Academic Press.

Pratt, W.B. and Taylor, P. (Eds) (1990) **Principles of Drug Action: The Basis of**

Pharmacology, 3rd edition, New York: Churchill Livingstone.

Timbrell, J. A. (1991) **Principles of Biochemical Toxicology**, 2nd edition, London: Taylor & Francis.

Williams, R.T. (1959) **Detoxication Mechanisms**, London: Chapman & Hall.

Zbinden, G. (1988) Biopharmaceutical studies, a key to better toxicology, **Xenobiotica**, 18, suppl. 1, 9.

فصل سوم

اقسام تماس با ترکیبات سمی و پاسخ به آنها

اقسام تماس

دو حالت اصلی در تماس با ترکیبات سمی وجود دارد: تماس حاد و تماس مزمن. تماس حاد زمانی رخ می‌دهد که مقدار معینی از ماده مانند دوز بیش از حد یك دارو به طور اتفاقی وارد بدن یك موجود زنده گردد. تماس مزمن در اثر تماس مکرر با ماده و متعاقباً تجمع یا بروز اثرات سمی ناشی از تجمع ماده ایجاد می گردد.

سمیت حاد معمولاً به مسمومیتی اطلاق می‌شود که بلافاصله پس از تماس حاد و کوتاه‌مدت با ماده سمی رخ می‌دهد، این در حالی است که سمیت مزمن در اثر هفته‌ها، ماهها یا سالها تماس با دوزهای مکرر دارو یا احتمالاً مدتی پس از تماس حاد با یك ماده سمی به وجود می آید.

شیوه تماس

از آنجا که چگونگی تماس با مواد سمی پیش از این در فصل دوم مورد بحث قرار گرفته است، در اینجا تنها به اشاره مختصری از آن اکتفا می‌نماییم. تماس از طریق دستگاه گوارشی مهمترین جایگاه تماس در مورد بسیاری از داروها، افزودنیهای خوراکی،

مکمل‌ها، محصولات طبیعی و سایر ترکیبات بالقوه به شمار می‌آید. تماس تنفسی نیز در نواحی صنعتی چه در داخل و چه در خارج کارخانه از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. اسپریهای آفت‌کش نیز ممکن است از این طریق به بدن راه یابند. جذب پوستی نیز از نظر صنعتی و کشاورزی حایز اهمیت است.

مکان و چگونگی جذب ترکیبات از دو دیدگاه اهمیت می‌یابد:

۱ـ همان گونه که در فصل دوم ذکر گردید، شیوه جذب بر سمیت سیستمیك نهایی ترکیبات تأثیر می گذارد.

۲ـ مکان جذب زمانی اهمیت می‌یابد که ترکیب در مکان جذب ایجاد سمیت موضعی نماید. به عنوان مثال، مواد محرك بسته به شرایط مکان جذب خود، در آن مکان ایجاد التهاب می‌نمایند. ذراتی چون آزبست با ورود به شش‌ها موجب تخریب سلولهای تنفسی می گردند اما ضایعات پوستی ایجاد نمی کنند. پوست به دلیل برخورداری از لایه خارجی متشکل از سلولهای کراتینی و خواص جذبی ناچیز، نسبت به سایر بافتها دارای مقاومت بیشتری است.

داروها علاوه بر روشهای ذکرشده، به طرق دیگری نیز به بدن راه می‌یابند که در پزشکی بویژه ازطریق تزریق داخل وریدی و داخل عضلانی به انسانها و در دامپزشکی معمولاً به شیوه تزریق داخل پریتونیل[1] (داخل صفاقی) و زیرجلدی به حیوانات آزمایشگاهی صورت می گیرد. در تزریق داخل وریدی و داخل صفاقی ماده مورد نظر سریعاً در اکثر نقاط بدن توزیع می گردد، در حالی که در تزریق زیرجلدی و داخل ماهیچه‌ای، جذب ماده معمولاً به کندی صورت می گیرد.

انواع پاسخ به ترکیبات سمی

پاسخ یك سیستم بیولوژیك به ترکیب سمی انواع گوناگونی دارد. همان گونه که قبلاً در بخش ارتباط دوز ـ پاسخ ذکر گردید، مرگ سلول یا موجود زنده تنها یك پاسخ است که

1. Intraperitoneal

می تواند علتهای متعددی داشته باشد. ما در اینجا انواع پاسخها را به اختصار مورد بررسی قرار داده و در فصول آتی به بررسی جزئیات نمونه‌هایی از آن خواهیم پرداخت.

مهمترین پاسخهای سمی مشاهده شده عبارتند از: آسیب بافتی و سایر تغییرات پاتولوژیکی، آسیب‌های بیوشیمیایی، پاسخهای فارماکولوژیکی یا تغییرات فیزیولوژیکی، اثرات هم‌آوری یا تراتوژنیك، قابلیت ایجاد موتاسیون، سرطانزایی، اثرات محرك و مخرب و پاسخهای آلرژیك. واضح است که میان برخی از این پاسخها همپوشی وجود دارد. به عنوان مثال، اثرات بیوشیمیایی می توانند آسیب‌های بافتی یا آسیب‌های پاتولوژیکی دیگری ایجاد نمایند. (رجوع به پاراسیتومول در فصل ۴ و سموم مارها در فصل ۹).

آسیب مستقیم سلولی معمولاً ناشی از تخریب سلولی بوده که احتمالاً دارای ماهیت بیوشیمیایی یا ایمیونولوژیکی است. اما بسیاری از آسیب‌های پاتولوژیکی مکانیسم ناشناخته‌ای دارند. بویژه هنگامی که این آسیب‌ها در جریان تداخل میان سم یا متابولیت با محتویات سلولی و تغییرات دژنراتیو نهایی منجر به مرگ سلول ایجاد گردند. ترکیبات بسیار فعال ممکن است با غشاهای سلولی ایجاد واکنش نموده و با تخریب کامل غشا، از دست دادن بی‌وقفه محتویات غشایی و نفوذ مواد و یونهای خارجی موجبات مرگ سریع سلول را فراهم آورند. برخی از ترکیبات سمی مستقیماً با فعالیتهای حیاتی سلول، نظیر تنفس سلولی، ایجادتداخل می کنند که معمولاً موجب مرگ سریع سلولی می‌شود. اما همه ترکیبات سمی این گونه عمل نمی کنند بلکه برخی از آنها باعث مرگ تدریجی سلول می‌شوند(رجوع به سرب در فصل ۸).

آسیب‌های بیوشیمیایی ممکن است منجر به توسعه یك تغییر پاتولوژیکی مانند دژنراسیون سلولی گردیده، یا اینکه با شرکت در برخی از فعالیتهای حیاتی بدن مانند تنفس، باعث مرگ موجود زنده شوند. به عنوان مثال، سیانید با ورود به زنجیره انتقال الکترون در میتوکندری و جلوگیری از مصرف اکسیژن باعث مرگ سلولها در اعضای حیاتی بدن و در نهایت مرگ موجود زنده می گردد. برخی از اثرات بیوشیمیایی مانند اتصال مونواکسید کربن به هموگلوبین، توانایی لازم جهت ایجاد آسیب پاتولوژیکی یا مرگ سلولها یا موجود زنده را ندارند و از این جهت قابل برگشت هستند (رجوع به مونو اکسید کربن و اتیلین

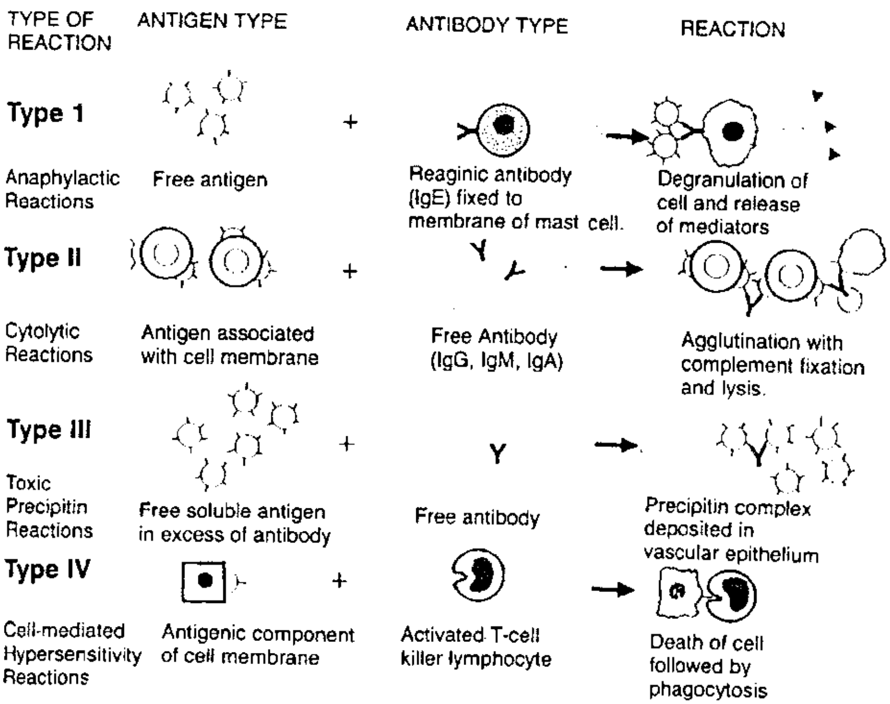
گلیکول در فصل ۱۰).

هر جا که یك فعالیت بدنی بخصوص تحت تأثیر ترکیبات شیمیایی قرار گیرد، پاسخهای فارماکولوژیکی و فیزیولوژیکی مطرح می‌شود. به عنوان مثال، برخی از ترکیبات با تأثیر بر بتا ـ آدرنوسپتورها[1] یا از طریق انقباض و اتساع عروق باعث تغییر در فشار خون می گردند. چنانچه حیات به طور حاد و مستقیم مورد تهدید قرار گیرد یا کارگران به اقتضای شغل خود در معرض این داروها قرار گیرند، به جرأت می توان گفت که این واکنش‌ها سمی هستند. بدین ترتیب تنها یك افت در فشار خون کافی است تا پاسخی دیگر مانند آسیب بافتی آیکمی ناشی از جریان خون ناکافی ایجاد گردد (رجوع به دبریزوکوئین[2] و ساکسینیل کولین در فصل ۴ و تترادوتوکسین[3] و سم بوتولینوم در فصل نهم).

واکنش‌های آلرژیك هنگامی رخ می‌دهند که سیستم ایمنی بدن جهت ارایه پاسخ خاصی فعال گردد. این پاسخها زمانی ارایه می گردند که درشتی مولکول سمی در اندازه‌ای باشد که سیستم ایمنی بدن آن را یك مولکول خارجی به شمار آورده و به عنوان آنتی‌ژن وارد عمل شود. معمولاً ترکیب خارجی (که هاپتن[4] نامیده می‌شود)، با یك مولکول آندوژنی (که معمولاً یك پروتئین است)، ایجاد واکنش می‌نماید و حاصل این واکنش اغلب کنژوگه‌ای از هاپتن و پروتئین است که دارای خواص آنتی‌ژنی است (شکل ۱ ـ۳). یك پاسخ ایمیونولوژیکی به یکی از شیوه‌های زیر وارد عمل می‌شود که شامل فعال ساختن یك واکنش فیزیولوژیکی مانند انقباض برونشها[5] یا تخریب سلولی توسط مکمل‌هاست. یك واکنش کامل ایمیونولوژیکی ممکن است پس از تماس با یك ترکیب سمی، پاسخ نادر و خاصی چون تشکیل هالوتان (رجوع به فصل ۴) ارایه دهد یا اینکه موجب بروز اثرات معکوس و سمی یك دارو مانند هیدرالازین (رجوع به فصل ۴ و کلرید وینیل در فصل ۵) گردد.

---

1. ß-adrenoceptors
2. Debrisoquine
3. Tetrodotoxin
4. Hapten
5. Bronchoenstriction



شکل ۱ـ۳.
مکانیسم فعال‌سازی واکنش‌های ایمنی. آنتی‌ژن معمولاً یك مولکول خارجی مانند پروتئین یا غشای سلولی تغییر ماهیت یافته، مانند آنچه در واکنش‌های نوع چهارم مشاهده می‌شود، است. اکثر ترکیبات خارجی دارای وزن مولکولی ناچیز هستند و مستقیماً دارای خواص آنتی‌ژنی نمی‌باشند. این ترکیبات ممکن است به عنوان هاپتنها عمل نمایند و با بروز واکنش و تغییر ماهیت پروتئین‌های آندوژنی یا اجزاء سلولهای غشایی، تولید واکنش‌های ایمنی نمایند.

لازم به ذکر است که پاسخهای نادر و بخصوص به ترکیبات خارجی می‌تواند علتهای دیگری چون کاهش توانایی متابولیزه نمودن ترکیبات (رجوع به دبریزوکوئین، فصل ۴) داشته باشد.

چهار نوع مختلف از واکنش‌های آلرژیك یا حساسیت‌زای شدید وجود دارد که بحث پیرامون جزئیات آن از حدود این کتاب خارج است. واکنش‌های نوع اول (آنافیلاکسی)[1] ممکن است توسط ترکیباتی چون تولوئن دی ایزوسیانات[2] که یك ترکیب شیمیایی صنعتی

---
1. Anaphylaxis
2. Toluene di-isocyanate

است، فعال گردد. حساسیت پس از تماس اولیه با ترکیب بروز می‌نماید و پس از آن تماسهای متوالی موجب بروز واکنش‌های آنافیلاکتیك و متعاقباً انقباض برونشها و آسم می‌گردد. پنی‌سیلین نیز ممکن است موجب بروز این گونه واکنش‌ها گردد. واکنش‌های نوع چهارم با ایجاد آماس پوستی ناشی از تماس با نیکل و کادمیوم، از مشکلات صنعتی به‌شمار می‌آیند.

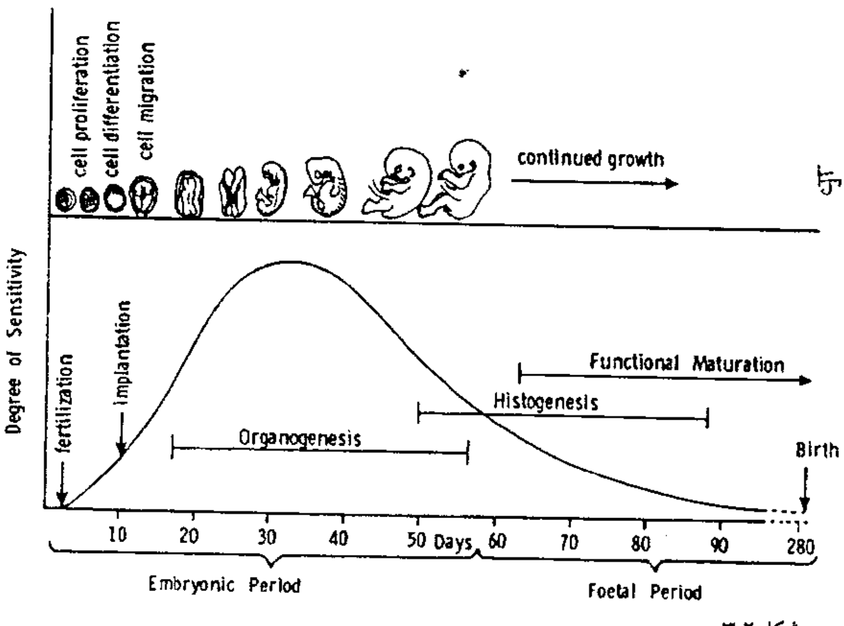
اکثر ترکیبات شیمیایی که واکنش‌های مخرب پوستی ایجاد می‌کنند، احتمالاً با تحریکات پوستی همراه هستند، بنابراین بیماریهای پوستی را می‌توان رایج‌ترین آسیب‌های ناشی از ترکیبات شیمیایی صنعتی به شمار آورد. التهاب موضعی، پاسخ اولیه به تماس ساده این ترکیبات با پوست است و التهاب حاد پاسخی سریع به مواد شیمیایی محرك می‌باشد که به واسطه گشاد شدن عروق، افزایش جریان خون، تجمع مایع بافتی در بافتها و هجوم گلبولهای سفید ایجاد می‌گردد. این تغییرات باعث افزایش درد، قرمزی، گرما و تورم می‌گردد.

ترکیبات شیمیایی سوزاننده مانند هیدروکسید سدیم نیز باعث تخریب بافتی می‌گردد (رجوع به فصل ۱۰).

سرطانزایی نوع ویژه‌ای از پاسخ سمی است که بر رشد جنین تأثیر گذارده و گاهی موجب بروز آنومالیهای ساختاری یا عملی در جنین و نهایتاً در نوزاد می‌گردد. سرطانزایی در بسیاری از موارد موجب اختلال در رشد و تکامل موجود زنده می‌شود تا آسیب مستقیم به جنین، چرا که چنین آسیبی معمولاً منجر به مرگ و سقط جنین می‌گردد. مواد سرطانزا معمولاً برای مادر غیرسمی هستند، اما این مواد در برخی موارد خاص بر مراحل بخصوصی از تکامل جنین تأثیر می‌گذارند. بنابراین مدت زمان تماس یا مصرف مواد سرطانزا طی مراحل مختلف بارداری بسیار حایز اهمیت و تعیین کننده است (شکل ۲ـ۳، رجوع به تالیدومید در فصل ۴).

جهش زایی اثر مضر دیگری است که منحصراً موجب تخریب مواد ژنتیکی داخل سلولی می‌گردد. بدین ترتیب DNA یا کروموزوم به گونه‌ای دچار تخریب می‌شود که اختلال ناشی از آن به سلول دختر یا نسل بعدی انتقال می‌یابد. آسیب‌های کروموزومی را

کلاستوژنیسیته[1] می گویند. یك ترکیب به روشهای گوناگون می تواند ایجاد جهش نماید، از این رو انواع مختلفی از ترکیبات خارجی جهش‌زا شناسایی شده‌اند. بنابراین ترکیبات فعال شیمیایی مانند گروههای آلکیلی ممکن است در هسته سلول مستقیماً با DNA وارد عمل شوند و یا ترکیبی چون برومواوراسیل[2] ممکن است هنگام رپلیکاسیون[3] سلول به DNA ملحق شود که این امر منجر به بروز اختلالاتی در DNA جدید می گردد. برخی ترکیبات مانند آلکالوئیدهای وینکا با شرکت در روند میتوز و میوز سلولها، تقسیمات سلولی ناهنجار و غیرطبیعی را به بار می آورند. عمل موتاسیون در سلولهای جنینی پستانداران ممکن است منجر به نقایص مادرزادی شود. جهش سلولهای بدن نیز در اکثر موارد از عوامل رشد سرطان به شمار می آید.



شکل ۲ـ۳.

مراحل رشد جنینی پستانداران و نمایش دوره‌هایی که بیشترین احتمال تماس با تراتوژنها وجود دارد.

1. Clastogenicity
2. Bromouracil
3. Replication

احتمالاً اکثر سرطانها در انسان از ترکیبات شیمیایی سرطانزا ناشی می‌شود. گرچه این مسأله هنوز در مرحله بحث و مجادله باقی مانده است، ولی امروزه نمونه‌های بسیاری از ترکیبات شیمیایی وجود دارند که با ایجاد قابلیت تکثیر موجب بروز سرطان در حیوانات آزمایشگاهی می گردند. سرطانزایی اثر سمی خاصی است که منجر به رشد بی‌رویه و غیرقابل کنترل بافت گردیده و با توجه به انواع گوناگون بدخیمی و نوع بافتی که بر روی آن تأثیر می گذارد، به صورتهای گوناگون ظاهر می گردد. امروزه عقیده بر این است که ایجاد سرطان یك روند چند مرحله‌ای است که به بیان ساده‌تر به یك مرحله آغازین و در پی آن مراحل پیشرفت نیاز دارد. بنابراین ترکیبات سمی با دخالت در کنترل ژنتیکی روندهای سلولی، از طریق جهش، سرطانزا می گردند. از جمله این ترکیبات می توان به گروههای فعال آلکیلی، کلرید وینیل و آفلاتوکسین‌ها[1] اشاره نمود (در این رابطه به فصل‌های ۵ و ۹ مراجعه شود). گذر از مرحله آغازین و ورود به مرحله پیشرفت توسط ترکیب مورد استفاده در مرحله آغازین و یا ماده دیگری که جاندار در معرض آن قرار می گیرد، امکان‌پذیر است. به عنوان مثال تومورهای پوستی در موش ممکن است با یك هیدروکربن چند حلقه‌ای مانند بنزپیرن[2] (آغازگر) ایجاد و توسط فوربول استر[3] (پیش‌بر) ادامه می‌یابد. با این حال همه مواد سرطانزا، جهش‌زا نیستند که از جمله این مواد می‌توان اتیونین[4] و آزبستوز را نام برد (رجوع به فصل ۵). بنابراین مکانیزمهای فاقد جهش (مکانیزمهای اپی ژنتیك) شاید بتوانند علت بروز سرطان را توسط چنین ترکیباتی توصیف نمایند. لازم به ذکر است که گرچه میان جهش‌زایی و سرطانزایی ارتباط نزدیکی وجود دارد و آزمایشات موتاسیونی تا حدودی قادر به پیش‌بینی سرطانهای نهفته می‌باشند، اما همه جهش‌ها لزوماً سرطانزا نیستند (رجوع به فصل ۱۱). آزمایشات موتاسیونی همچنین جهت پیش‌بینی اختلالات در سلولهای زایا و در نتیجه تعیین میزان ناهنجاریهای ارثی کاربرد دارند.

---

1. Aflatoxins
2. Benzpyrene
3. Phorbolester
4. Ethionine

شناسایی پاسخهای سمی

برخی از اثرات سمی مورد بحث ممکن است پس از بررسی سمیت آنها، توسط آزمایشات دقیق پاتولوژیکی بر روی اجساد یا آزمایشات هیستوپاتولوژیکی مورد شناسایی قرار گیرند. برخی از این اثرات نیز توسط تجزیه شیمیایی مایعات بدن به شیوه‌ای که به اختصار در فصل یازدهم این کتاب مورد بررسی قرار گرفته است، شناسایی می‌شوند. شناسایی سایر اثرات سمی مانند جهش‌زایی به تکنیك‌های خاصی نیاز دارد.

از این رو شناسایی پاسخهای سمی ممکن است به شیوه‌های متعدد انجام پذیرفته و مبحث بیومارکرها بیش از پیش مورد توجه قرار گیرد. بیومارکرها در برگیرنده میزان اثر و میزان تماس می‌باشند. مارکرهای تماس شامل متابولیتهای ترکیب مورد نظر و کنژوگاسیون بین متابولیتها و ماکرومولکولهایی چون پروتئین است. میزان قابل ملاحظه‌ای از مارکرهای اثر وجود دارند که از آن جمله می‌توان آنزیمهای مترشحه از بافت آسیب‌دیده به خون را نام برد. این آنزیمها موجب بروز سنتز آنزیمی یا پروتئین‌های استرسی و در نتیجه تغییر سنتز یا ترشح رو به افزایش متابولیتهای حد واسط گوناگون می‌گردند. مارکرهای غیرمستقیم اثر، مانند تغییر در سیستم ایمنی یا تغییر در میزان جمعیت نیز وجود دارند که از تأثیر بر روی چرخه تولید مثل جانداران ناشی می‌شوند.

پرسش

۱ـ انواع گوناگونی از پاسخهای سمی از ترکیبات شیمیایی ناشی می‌شوند. هریك از این پاسخ‌ها را توضیح داده و نحوه شناسایی آنها را بیان نمایید.

فهرست منابع

Ballantyne, B., Marrs, T. and Turner, P. (Eds) (1993) various chapters in Parts 4 and 5., vols. 1 and 2, **General and Applied Toxicology**, Basingstoke: Macmillan.

Cassarett and Doull's Toxicology, Amdur, M.O., Doull, K. and Klassen, C. (Eds) (1991) chapters 5-17, 4th edition, New York: Pergamon Press.

Glaister, J.R. (1986) **Principles of Toxicological Pathology**, London: Taylor & Francis.

Greally, J.F. and Silvano. V. (Eds) (1983) **Allergy and Hypersensitivity to Chemicals**. Who, Copenhagen; CEC, Luxembourg.

Hodgson, E. and Levi, P.E. (Eds) (1994) **Introduction to Biochemical Toxicology**, 2nd edition, Appleton and Lange: Norwalk, Connecticut.

Lu, F.C. (1991) **Basic Toxicology**, 2nd edition, Washington DC: Hemisphere.

Pratt, W.B. and Taylor, P. (Eds) (1990) **Principles of Drug Action: The Basis of Pharmacology**, 3rd edition, New York: Churchill Livingston.

Timbrell, J.A., Draper, R. and Waterfield, C.J. (1994) Biomarkers in toxicology: new uses for some old molecules. **Toxicology and Ecotoxicology**. News, 1, 4-14.

Timbrell, J.A. (1991) **Principles of Biochemical Toxicology**, 2nd edition, London: Taylor & Francis.

Williams, G.M. and Weisburger, J.H. (1986) Chemical carginogens, in **Toxicology: The Basic Science of Poisons**, edited by C.D. Klaassen, M.O. Amdur and J.Doull, New York: Macmillan.

فصل چهارم

داروها به عنوان ترکیبات سمی

«هیچ دارویی بی‌خطر نیست، تنها شیوه صحیح به کارگیری دارو است که تعیین کننده سمی یا غیرسمی بودن آن است.»

پزشکان داروهایی را که شناخت کمی از آنها دارند وارد بدن انسان که شناخت کمتری از آن دارند می کنند تا بیماریهایی را که هیچ چیز درباره آنها نمی‌دانند معالجه نمایند.

ولتر

مقدمه

به جرأت می توان گفت که اکثریت قریب به اتفاق انسانها و بسیاری از موجودات دیگر طی دوران زندگی خود دیر یا زود در معرض داروها قرار می گیرند. گرچه داروها جهت ارایه فعالیتهای مفید بیولوژیکی طرح‌ریزی می شوند و مردم عادی انتظار دارند که این مواد همواره مفید و بی‌زیان باشند، اما داروها گاهی اوقات بویژه هنگام مصرف غیرصحیح، ایجاد اثرات سمی می‌نمایند. با تمام این احوال ساخت داروها همچنان ادامه یافته و سهم قابل ملاحظه‌ای از سلامتی بشر را به خود اختصاص می‌دهند. بنابراین بشر به دلیل فواید بی‌شمار داروها اثرات سمی و خطرات آنها را به جان می خرد.

اثرات نامطلوب داروی تالیدومید اولین بار عموم مردم و جامعه پزشکی را با این حقیقت ناگوار آشنا ساخت. این واقعه شاید بیش از هر واقعه دیگری، بیانگر لزوم آگاهی از سمیت داروها، آزمایش مواد دارویی و ایجاد محدودیت در مصرف آنها باشد. از این‌رو این مورد را می‌توان یکی از نمونه‌هایی در نظر گرفت که به کمك آن مسائل مربوط به تراتوژنیسیته مطرح می‌شود.

سمیت‌های دارویی دارای انواع گوناگونی هستند که عبارتند از: اثرات معکوس یا جانبی که طی مصرف درمانی و مناسب دارو رخ می‌دهد، سمیت حاد ناشی از مصرف بیش از حد دارو با واکنش‌های بخصوصی که بندرت طی مصرف درمانی و مناسب دارو بوقوع می‌پیوندد، تداخل با سایر داروها یا مواد سمزایی که همزمان با داروها وارد بدن گردیده‌اند، مصرف مکرر و اعتیادآور داروها که منجر به بروز مسمومیتهای مزمن می‌گردد. مصرف بیش از حد دارو نیز همانند مصرف سهوی مواد خطرناك به حوزه سم‌شناسی بالینی مربوط می‌شود، در حالی که مصرف مکرر و معتادانه داروها و همچنین کاربرد آنها در به قتل رساندن افراد به حوزه سم‌شناسی قانونی ارتباط می‌یابد.

مکانیزمهای بنیادین حاکم بر این گونه سمیت‌ها به صورت زیر خلاصه می‌شود:

۱ـ اثرات سمی مستقیم و قابل پیش‌بینی ناشی از تغییر یا مهار متابولیسم که پس از مصرف بیش از حد دارو ایجاد می‌شود.

۲ـ اثرات سمی ناشی از دوزهای درمانی مکرر که اساس متابولیکی، فارماکولوژیکی و یاایمونولوژیکی دارند.

۳ـ اثرات سمی مستقیم اما غیرقابل پیش‌بینی که پس از دوزهای درمانی واحد و در اثر یك متابولیسم ویژه یا پاسخهای فارماکودینامیکی به وجود می‌آیند.

۴ـ اثرات سمی ناشی از تداخل دارو یا ماده دیگر با وضعیت متابولیکی یا پاسخهای فارماکولوژیکی داروی مورد نظر.

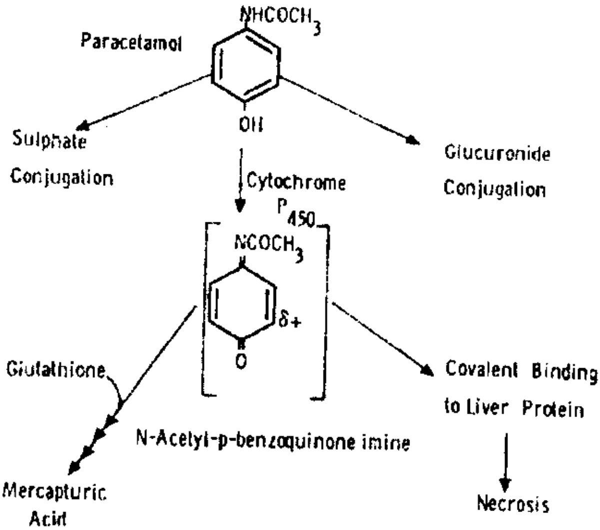
برخی از انواع سمیت با داروها در این فصل مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

پاراستومول

امروزه مصرف بیش از حد دارو یکی از متداول‌ترین روشهای خودکشی محسوب می‌شود که در انگلستان داروی پاراستومول با سالانه حداقل ۲۰۰ مورد خودکشی رایج‌ترین آنها به شمار می‌آید. علاوه بر مسمومیت عمدی و خودکشی، اخیراً مسمومیتهای تصادفی نیز مورد توجه قرار می‌گیرند. چنین مسمومیتهایی معمولاً در نتیجه عدم آگاهی پزشکان و بیماران از وجود پاراستومول در برخی از داروهای اولیه جهت درمان بیماران است. بنابراین مصرف مکرر و درمان خودسرانه با قرص‌های پاراستومول (استامینوفن) همراه با داروهای سرماخوردگی که ممکن است این دارو در ساختار شیمیایی آنها وجود داشته باشد، حداقل در یك مورد منجر به افزایش بیش از حد و مرگزای مقدار این دارو در بدن می‌گردد (رجوع به مجله داروسازی، فهرست منابع). پاراستومول یك مسکن خفیف است که در صورت مصرف درمانی مناسب، یعنی یك یا دو قرص (۵۰۰ میلی گرم) کاملاً بی‌خطر می‌باشد. اما مصرف بیش از حد این دارو، مثلاً ۱۵ تا ۲۰ قرص، باعث آسیب شدید کبدی می‌گردد. خوشبختانه آگاهی از مکانیزم سمزایی پاراستومول، باعث کشف شیوه درمان مسمومیت ناشی از آن با پادزهر گردیده است که امروزه در بسیاری موارد از وقوع نتایج مرگبار جلوگیری به عمل می‌آورد.

پاراستومول اساساً به واسطه کنژوگه شدن با سولفات و گلوکرونیك اسید، متابولیزه می‌گردد و تنها بخش کوچکی از آن به طریقه اکسیداسیون و توسط کاتالیزور میکروزومال مونواکسیژناز متابولیزه می‌شود (شکل ۱ـ۴). این امر موجب تشکیل یك متابولیت سمی می‌گردد که معمولاً سمیت آن در اثر واکنش با گلوتاتیون از بین می‌رود (رجوع به فصل دوم). با این حال تحقیق بر روی حیوانات آزمایشگاهی حاکی از آن است که پس از مصرف بیش از حد یك دارو تغییرات متعددی در روند متابولیکی مواد ایجاد می‌گردد که از جمله آنها می‌توان اشباع مسیرهای کنژوگاسیون و تخلیه کوفاکتورها، بخصوص سولفات را نام برد. این تغییرات موجب متابولیزه شدن پاراستومول بیشتری به شیوه اکسیداتیو و در نتیجه افزایش متابولیتهای سمی می‌گردد. میزان تولید این متابولیتها در کبد در حدی است که بتواند کلیه گلوتاتیونهای موجود را تخلیه نماید. بنابراین متابولیت سمی به جای گلوتاتیون

با پروتئین‌های کبد ایجاد واکنش می‌نماید که این امر باعث آسیب مستقیم بافتی و بروز نکروز کبدی می‌گردد.



شکل ۱ـ۴.
متابولیسم داروی آرام‌بخش پاراسیتومول.

عامل مهم دیگر در ارتباط با قابلیت بروز سمیت، گوناگونیهای فردی در متابولیسم است که احتمالاً در نتیجه مصرف سایر داروها ایجاد می‌گردد. به عنوان مثال مصرف مقادیر قابل ملاحظه‌ای از الکل پیش از مصرف بیش از حد پاراسیتومول، با تحریک ایزوآنزیمهای سیتوکروم P۴۵۰ ویژه فعال سازی متابولیکی پاراسیتومول، باعث تشدید آسیب کبدی می‌گردند. تشریح این مکانیزم موجب ارایه شیوه معالجه با پادزهر به طریقه احیا و بازسازی گلوتاتیون و یاجایگزین کردن آن با ترکیب مناسب دیگری گردید. اخیراً شیوه درمان قابل قبول در این زمینه، مصرف خوراکی یا تزریقی نیترو استیل سیستئین[1] است. چنانچه این ماده ۱۰ تا ۱۲ ساعت پس از مصرف پاراسیتومول تزریق یا خورانده شود، معمولاً از آسیب مرگبار کبدی جلوگیری به عمل می‌آورد.

1. N-acetylcysteine.

داروهای متعدد دیگری که مصرف بیش از حد معمول آنها جهت خودکشی به کار می‌روند، تأثیرات سمی گوناگونی ایجاد می کنند. این داروها شامل آسپرین، آرام‌بخش‌ها، باربیتوراتها و داروهای مخدر می‌شود که اکثر آنها فاقد پادزهر هستند. مهمترین روش درمان این گونه مسمومیتها، به کار گیری اقدامات کمکی چون کاهش جذب، افزایش میزان دفع یا تغییر در چگونگی توزیع دارو می‌باشد.

هیدرالازین

نمونه دوم مسمومیتهای دارویی ناشی از مصرف درمانی و مناسب داروست که در تعداد قابل ملاحظه‌ای از بیماران، ایجاد اثرات سمی می نماید. این نمونه به دلیل اینکه گویای اهمیت اجتماع عوامل متعدد در افزایش قابلیت ایجاد اثر سمی داروها می‌باشد، بسیار مورد توجه قرار می گیرد.

داروی مورد نظر، هیدرالازین، داروی ضد فشار خون می‌باشد. سندرم لوپوس اریتماتوس[1] که به آرتریتهای روماتوئید[2] بی‌شباهت نیست، از اثرات این دارو به شمار می آید. هنگامی که این دارو برای اولین بار در دهه ۱۹۵۰ وارد دنیای پزشکی گردید، مصرف دوزهای بالایی از آن در بیش از ۱۰ درصد بیماران اثرات سمی بسیار خطرناکی به بار آورد که این خود موجب کاهش مصرف این دارو گردید. با این حال مصرف دوزهای پایین این دارو همزمان با سایر داروها باعث کاهش بروز اثرات سمی می گردد، اما گزارشات اخیر حاکی از آن است که میزان بروز این اثرات هنوز در حد غیرقابل قبولی بالا و به ۶/۷ درصد می‌رسد. تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که عوامل متعددی بیماران را جهت بروز این اثر سمی بخصوص مستعد می‌سازد. عواملی که تاکنون به آنها اشاره شده است عبارتند از:

۱ـ دوز

۲ـ فنوتیپ استیلاتور

۳ـ گونه HLA

1. Lupus Erythematosus
2. Rheumatoid Arthritis

۴ـ جنسیت

۵ـ مدت زمان درمان

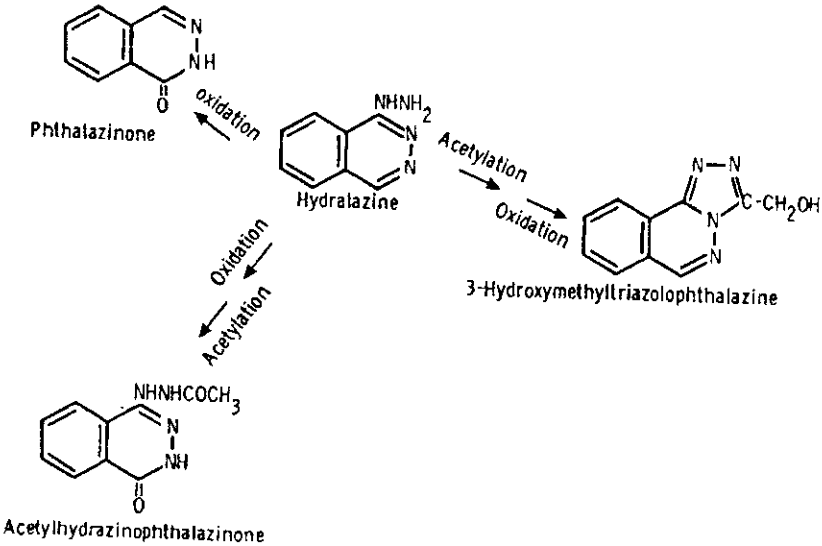
که بترتیب به بررسی هر یك خواهیم پرداخت.

دوز

این مبحث پیشتر مورد بررسی قرار گرفته است. به نظر می‌رسد که بروز اثرات سمی هنگام مصرف دوز در حدود ۸۰۰ میلی گرم در روز در مقایسه با مصرف معمول روزانه ۲۰۰ میلی گرم از این دارو رخ می‌دهد. مطالعات اخیر ارتباط دوز مصرفی این ماده با بروز اثرات سمی را واضح‌تر بیان می‌سازد. به این ترتیب که دوز روزانه ۵۰ میلی گرم هیچ گونه اثر سمی در افراد ایجاد نمی کند اما دوز روزانه ۱۰۰ میلی گرم، در ۵/۴ درصد و دوز روزانه ۲۰۰ میلی گرم، در ۱۰/۴ درصد از افراد ایجاد اثرات سمی می نماید.

فنوتیپ استیلاتور

هیدرالازین به طریقه استیلاسیون متابولیزه می‌شود. استیلاسیون یك تغییر متابولیکی از نوع مرحله دوم می‌باشد که در مورد ترکیبات خارجی حاوی گروههای آمینه، سولفونامید یا هیدرازین به کار می‌رود. واکنش استیلاسیون که در انسان تحت کنترل سیستم ژنتیکی می‌باشد، در افراد مختلف به دو فنوتیپ استیلاتور کند و تند تقسیم می‌شود. اثرات مضر هیدرالازین بیشتر در استیلاتورهای کند به‌وجود می‌آید. هنگام استیلاسیون هیدرالازین، احتمالاً تفاوت در نحوه متابولیسم دارو موجب بروز سندرم می گردد. علت این امر ممکن است وجود داروی اصلی بیشتری در استیلاتورهای کند باشد که زمینه‌ساز بروز یك واکنش ایمونولوژیکی می گردد. از این‌رو ممکن است در استیله کنندگان کند طریقه دیگری از متابولیسم اهمیت بیشتری پیدا کند (شکل ۲ـ۴). معمولترین شیوه، طریقه اکسیداتیو است که توسط مونواکسیژنازها تسریع می‌شود. بااین وجود، شواهدی در دست است که آنزیمهای دیگری، بویژه پروکسیدازها از نوعی که در لوکوسیت‌ها یافت می‌شوند نیز قادر به فعال‌سازی هیدرالازین جهت تولید همان متابولیتها (فتالازین و فتالازینون) می‌باشند. اما اینکه کدام متابولیت موجب بروز اثرات سمی می گردد، هنوز ناشناخته باقی مانده است.



شکل ۲ـ۴.
متابولیسم داروی ضدفشار خون هیدرالازین.

گونه HLA

محققین دریافته‌اند که احتمال وجود گونه HLA DR4 (گونه بافتی) در بیماران مبتلا به سندرم، نسبت به افراد غیرمبتلا، بیشتر است. یعنی وجود HLA DR4 در ۶۰ درصد از بیمارانی که مبتلا به سندرم لوپوس ناشی از هیدرالازین می‌باشند، در مقابل وجود DR4 در ۲۷ درصد از افراد غیرمبتلا قرار می گیرد. احتمال بروز سندرم توسط گونه HLA تا به امروز ناشناخته باقی مانده است، اما چنانچه این گونه در بروز سندرم نقشی داشته باشد، تنها یك مارکر خواهد بود که با یك ژن مستعدکننده ابتلا به بیماری ارتباط برقرار می‌نماید.

جنسیت

بروز اثرات سمی در زنان به نسبت دو به یك بیشتر از مردان است. بر اساس یکی از تحقیقات اخیر جهت مقایسه میزان اثرات سمی در زنان و مردانی که به مدت سه سال ۲۰۰ میلی گرم مصرف روزانه دارو داشته‌اند، این میزان در زنان ۱۹/۴ درصد و در مردان ۴/۹ درصد برآورد گردیده است. در مورد تفاوتهای مربوط به جنسیت تا به امروز اطلاعی در دست نیست که علت آن را می توان در عدم وجود شواهد کافی در تفاوت فنوتیپ استیلاتور یا

توزیع گونه HLA و تفاوت در شیوه متابولیسم مواد در زنان و مردان جست‌وجو نمود.

مدت درمان

مدت درمان با دارو آخرین عاملی است که به نظر می‌رسد جهت ایجاد سندرم به‌طور متوسط یك دوره درمانی ۱۸ ماهه باشد. با توجه به عوامل فوق سندرم لوپوس ناشی از هیدرالازین، یکی از نمونه‌های شایان توجه واکنش‌های سمی داروها به شمار می آید. تشخیص عوامل مستعدکننده، به تخمین وقوع احتمالی گونه HLA DR4 در حدود ۲۷ درصد از جمعیت؛ ۵۰درصد از زنان؛ و استیله کننده‌های کند در حدود ۵۰ درصد از جمعیت انگلستان کمك می کند. با مصرف دوز بالای دارو و درمان درازمدت انتظار می‌رود که این عوامل در حداقل ۷ درصد از افراد سالم به وقوع پیوندد. گرچه آمار اصلی وقوع بندرت با آمار فرضی مطابقت دارند، اما طبق مطالعات اخیر وقوع این عوامل به‌طور کلی در زنان و مردان در حدود ۱۰ درصد می‌باشد. بنابراین فرض را بر این می گذاریم که: احتمال بروز اثرات سمی ناشی از مصرف دوز مناسبی از دارو در زنی با HLA گونه DR4 و استیلاتور کند بسیار زیاد است. این بدان معناست که در صورت جداکردن گونه HLA و فنوتیپ استیلاتور، اثرات سمی دارو را بسادگی می توان مهار نمود.

مکانیزم سمیت هیدرالازین با وجود دارا بودن خصوصیات ویژه یك واکنش آلرژیك، تا به امروز ناشناخته باقی مانده است. در حقیقت اثرات سمی معمولاً نوع سوم واکنش‌های ایمنی به شمار می آیند (رجوع به شکل ۱ـ۳).

هالوتان

هوشبر پرمصرف هالوتان باعث بروز نمونه دیگری از اثرات سمی دارو با واکنشی بسیار نادر و ویژه می گردد. این سمزایی ممکن است بین یك در ده هزار تا یك در صد هزار بیمار ایجاد آسیب شدید کبدی نماید. بروز اختلال خفیف کبدی معمولاً رایج‌تر است، اما این اختلال احتمالاً از مکانیزم متفاوتی برخوردار می‌باشد.

عوامل مستعدکننده سمیت کبدی ناشی از هالوتان که تاکنون مورد شناسایی قرار گرفته‌اند، عبارتند از:

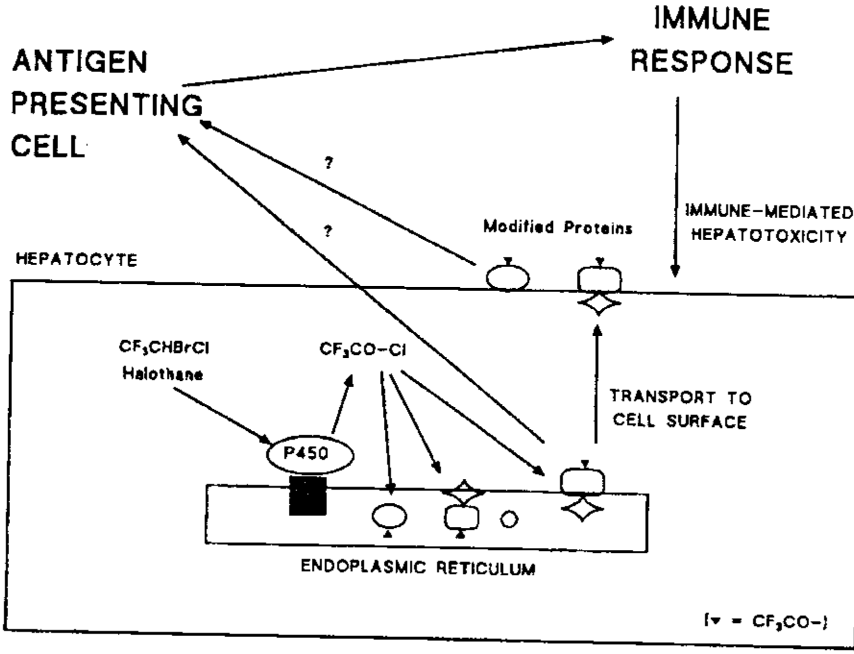
۱ـ تماس مکرر که ظاهراً بیمار را نسبت به تماسهای بعدی حساس می‌سازد؛
۲ـ جنسیت، زنان به نسبت ۱/۸ به ۱ بیشتر از مردان مبتلا می‌گردند؛
۳ـ چاقی، ۶۸ درصد از بیماران مورد بررسی چاق بوده‌اند؛
۴ـ آلرژی، یك سوم بیماران سابقه قبلی آلرژی داشتند.

امروزه برای اثبات اینکه هالوتان از طریق یك مکانیزم ایمونولوژیکی ایجاد آسیب کبدی می‌نماید، شواهد محکمی در دست است. پادتن‌ها به غشای سلولی تغییر یافته کبد متصل و سپس لمفوسیت‌های مرگزا[1] به پادتن‌ها ملحق می‌گردند. در نتیجه این اتصالات لمفوسیت‌های مرگزا تجزیه و باعث تخریب سلولهای کبدی و بروز هپاتیت می‌گردند (شکل ۳ـ۴). متابولیت فعال در پاسخ ایمنی به چنین آسیبی را تری فلور و استیل کلراید[2] می‌نامند که قادر به اسیله نمودن پروتئین‌هاست. این مکانیزمها در مجاورت با شبکه آندوپلاسمی رخ می‌دهد که در نتیجه آن آنزیمهایی چون سیتوکروم P۴۵۰ اسیله گردیده خواص آنتی‌ژنی پیدا می‌کنند. این گونه آنتی‌ژنها در کبد شناسایی گردیده‌اند. به نظر می‌رسد که نوع شایع‌تر اختلال خفیف کبدی در اثر عملکرد مستقیم و سمی یکی از متابولیتهای هالوتان بر کبد ایجاد می‌گردد. گرچه طبق شواهد موجود می‌توان متابولیت دخیل در سمیت مستقیم را نتیجه متابولیسم احیایی و یا اکسیداتیو به شمار آورد، اما ماهیت اصلی متابولیت سمی تا به امروز ناشناخته باقی مانده است (شکل ۲۱ـ۲).

همان گونه که در هیدرالازین بررسی گردید، شناخت عوامل مستعدکننده که در این مورد مصرف مجدد دارو پس از تماس مکرر با آن است، موجب کاهش وقوع اثرات سمی داروها می‌گردد.

در نمونه‌هایی که تاکنون مورد بررسی قرار گرفته‌اند، اثرات مستقیم سمی بر روی بافتها، به‌طور مستقیم و یا توسط مکانیزم ایمونولوژیکی، منجر به آسیب‌های پاتولوژیکی گردیده است. در نمونه بعدی با نوعی پاسخ سمی دارو سر و کار داریم که در آن اثر فارماکولوژیکی مجدداً با یك عامل ژنتیکی ارتباط می‌یابد.

1. Killer Lymphosytes
2. Trifluoroacetylchoride

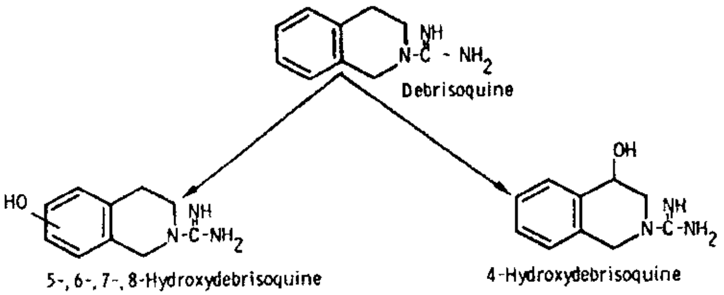


شکل ۳ـ۴.
مکانیزم فرضی سمیت هپاتیتی ناشی از داروی هوشبر هالوتان. هالوتان به‌وسیله سیتوکروم P۴۵۰ (P۴۵۰) متابولیزه و به متابولیت فعال تری فلورو استیل (CF_3COCL) تبدیل می‌شود که بخشی از آن در شبکه آندوپلاسمی با پیوند کوالانسی به پروتئین‌ها متصل می گردد (▼). کنژوگه‌های متابولیت۔ پروتئین دارای خواص آنتی‌ژنی می‌باشند که در بیماران مستعد، پاسخهای صریح ایمنی ایجاد می‌نماید.

دبریزوکوئین

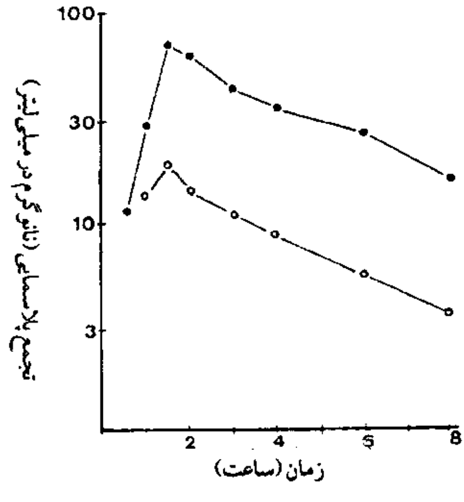
دبریزوکوئین یك داروی ضد فشار خون باکاربرد نه چندان زیاد است که از آن برای نشان دادن تفاوتهای قابل ملاحظه میان افراد استفاده می کنند. پس از مصرف دوز طبیعی و درمانی تجویز شده، این دارو ممکن است اثرات فارماکولوژیکی شدیدی مانند افت شدید فشار خون در برخی از افرادی گردد که از این نظر دارای استعداد ژنتیکی خاصی می‌باشند. طبق بررسیهای انجام شده، در حدود ۵ تا ۱۰ درصد از سفیدپوستان اروپا و آمریکای شمالی دارای این استعداد ژنتیکی هستند که آنان را متابولیزه کننده‌های ضعیف دبریزوکوئین می‌شناسند. این امر در اثر اختلال در سیستم مونواکسیژناز که تسریع کننده هیدروکسیلاسیون دبریزوکوئین در چهار حالت واکنش اصلی متابولیکی است، به‌وجود

می‌آید (شکل ۴ ـ ۴). متابولیت کننده‌های ضعیف تا حدودی دچار فقدان کامل ایزوآزیم سیتوکروم P۴۵۰، تسریع کننده هیدروکسیلاسیون دبریزوکوئین، می‌باشند.



شکل ۴ـ۴.
متابولیسم داروی ضدفشار خون دبریزوکوئین.

از آنجا که این واکنش متابولیك مهمترین شیوه دفع دارو از بدن می‌باشد، این بیماران پس از مصرف یك دوز درمانی طبیعی نسبت به افراد سالم دارای سطوح پلاسمایی بالاتری از داروی تغییر نیافته (اولیه) می‌باشند. از آنجا که دبریزوکوئین خود کنترل کننده اثرات ضدفشار خون است، نتیجه عملکرد این ماده افت شدید فشار خون خواهد بود (شکل ۵ ـ ۴).



شکل ۵ـ۴.
تجمع پلاسمایی (C) دبریزوکوئین پس از یك بار مصرف خوراکی (۱۰ میلی گرم) در افرادی با فنوتیپهای متابولیز کننده ضعیف (●) یا شدید (○).

مورد فوق نمونه دیگری از سمیت‌های غیر قابل پیش‌بینی ایجاد شده در تعداد معدودی از بیمارانی است که در معرض آن قرار می گیرند، اما در این مورد مکانیزم متابولیکی تا حدودی روشن است.

نمونه مشابه دیگر سمیت سوکسی نیل کولین است که به طریقه ژنتیکی تعیین می گردد. این سمیت نیز در اثر عملکرد نوعی آنزیم و کاهش سمیت در افرادی بخصوص ایجاد می‌شود. ساکسی نیل کولین یك شل کننده ماهیچه است که به طور طبیعی توسط هیدرولیز متابولیکی سریعاً دفع گردیده و بدین ترتیب دارای مدت زمان عملکرد کوتاهی می‌باشد. اما در افرادی که دچار اختلال در ترشح آنزیم کلین استراز؛ مسئول عمل هیدرولیز؛ هستند، عمل متابولیسم کُند و متعاقباً شل‌شدگی ماهیچه‌ها بسیار شدید و طولانی خواهد بود.

تالیدومید

داروی تالیدومید با ایجاد نقص عضو در کودکانی که از مادران مصرف کننده این دارو در دوران بارداری متولد می‌شوند، زبانزد خاص و عام است. امروزه این دارو را بی‌تردید یك تراتوژن انسانی تلقی می‌نمایند. از آنجا که تالیدومید احتمالاً نخستین نمونه اصلی شناخته شده از داروهای سمزا به شمار می آمد، اولین دارویی بود که از نظر ایمنی مورد ارزیابی قرار گرفت و درست به همین دلیل اثرات ناشی از این دارو از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. تالیدومید یك داروی مسکن است که در گذشته جهت درمان تهوع صبحگاهی زنان باردار تجویز گردیده و تقریباً غیر سمی به نظر می‌رسید. اما در نهایت معلوم شد که مصرف آن توسط زنان باردار موجب نقص عضو نادر و بخصوصی به نام فوکوملیا[1]؛ کوتاهی غیر طبیعی دستها و پاهای نوزاد؛ می گردد. نتیجه بررسیهای انجام شده نشان می‌داد که این گونه نقص عضوها در اثر مصرف تالیدومید در روزهای ۲۴ تا ۲۹ بارداری به‌وجود می آید. در آزمایشات اولیه این دارو روی موشها یا خرگوشها، این گونه ناهنجاریها مشاهده نگردیده و

1. Phocomelia

کمپانی تولیدکننده نیز با تحقیقات محدود خود در مورد سمیت تالیدومید به خواص سمی این دارو پی نبرده بود. مکانیزم تأثیر این دارو هنوز شناخته نشده است. تالیدومید یك مولکول ناپایدار است که باعث افزایش تعداد متابولیتهای قطبی که مشتقاتی از اسید گلوتامین یا گلوتامیك هستند، می گردد. اما متابولیت سمی نهایی هنوز شناخته نشده است. جالب اینجاست که یکی از ایزومرهای تالیدومید به نام S ـ انان تیومر[1] نسبت به سایر ایزومرها برای جنین سمی تر است. موارد فوق حاکی از اهمیت شیرالیتی به عنوان یك عامل شیمیایی نسبتاً نوپیدای مؤثر بر سمیت می‌باشد.

تالیدومید یك تراتوژن قوی است که استثنائاً به علت اثرات سمی ناچیز آن بر زنان باردار، انسانها و حیوانات آزمایشگاهی، جهت مصرف زنان باردار وارد بازار گردیده است. تحقیق در مورد علت بروز ناهنجاریها با استفاده از داده‌های اپیدمیولوژیکی زمانی به تحقق پیوست که پزشك هوشیاری اثرات کاملاً غیرطبیعی ناشی از مصرف این دارو را مورد بررسی قرار داد.

نمونه‌های بسیاری از سایر واکنش‌های سمی داروها وجود دارد که در کتب مختلف به رشته تحریر در آمده‌اند و خوانندگان علاقه‌مند می توانند به مراجع ذکر شده در فهرست منابع انتهای همین فصل مراجعه نمایند.

تداخل عمل داروها

تداخل عمل میان داروها بویژه رواج درمان چند دارویی یا تجویز همزمان داروهای متعدد، از مشکلات حایز اهمیت به شمار می آید. گرچه پزشکان و داروسازان باید از بروز چنین تداخلهایی آگاهی داشته باشند، اما گاهی تداخلهای جدید و غیرقابل پیش‌بینی نیز در این میان به وقوع می‌پیوندند. این تداخل‌ها ممکن است توسط مکانیسم‌های گوناگون مانند تداخل در متابولیسم یك دارو، تداخل در جابجایی آن و یا تغییر پاسخ فارماکولوژیکی به یك دارو توسط داروی دیگر، صورت گیرد.

1. S-enantiomer

داروهای بسیاری ممکن است از طریق ترشح یا مهار آنزیمهای مربوطه، با متابولیسم سایر داروها ایجاد تداخل نمایند (رجوع به فصل دوم). بهترین نمونه از این دسته، باربیتوراتهایی چون فنوباربیتال هستند که با ترشح آنزیم مونواکسیژناز موجب تغییر میزان یا مسیر متابولیسم سایر داروها و متعاقباً تغییر در سمیت آنها می گردند. مصرف بیش از حد پاراسیتومول همراه با داروهایی که موجب القا این گونه آنزیمها می گردند، اثرات شدیدتری به دنبال دارد. چرا که این تداخل به واسطه تسریع کننده‌هایی چون مونو اکسیژنازهای میکروزومی، سبب افزایش متابولیسم به شیوه سمی می گردد. ترشح آنزیم نیز ممکن است اثرات سمی یا فارماکولوژیکی یك ترکیب را کاهش دهد. به عنوان مثال مصرف داروی ضدسل ریفامپی‌سین[1]، که القاکننده آنزیمهای میکروزومی است، با افزایش متابولیسم استروئیدهای ضدبارداری موجب کاهش تأثیر گذاری آنها و گاهی بارداریهای ناخواسته می گردد. افزایش یا کاهش سمیت یك داروی بخصوص، به داروهای خاص مورد مصرف به همراه آن دارو و مکانیسم ایجاد اثر سمی بستگی دارد.

تداخل در جایگزینی یك دارو به جای داروی دیگر بویژه هنگام جدا شدن یك دارو از جایگاه اتصال، خصوصاً محل اتصال به پروتئین‌های پلاسما، فرآیندی رایج به شمار می آید. نمونه شناخته شده از این دسته، جدا شدن وارفارین[2] ضد انعقادی از جایگاههای اتصال به پروتئین‌های پلاسما توسط داروی ضد التهاب فنیل بوتازون[3] است. این عمل موجب افزایش سطح پلاسمایی وارفارین و تشدید فعالیت‌های ضد انعقادی و خونریزی می گردد.

تغییر در شیوه پاسخ: کمبود گلوکز-٦-فسفات دی هیدروژناز

گاهی حساسیت‌های نامعمول در برخی افراد، تحت عنوان ایدیوسینکراسی[4]، موجب بروز سمیت دارویی می گردد. شاید بهترین نمونه از این دسته، کم‌خونی همولیتیك

1. Rifampicin
2. Warfarin
3. Phenylbutazone
4. Idiosyncrasy

ناشی از مصرف دارو باشد که در اثر کمبود آنزیم گلوکز-۶-فسفات دی هیدروژناز ایجاد می گردد. حضور این آنزیم که در متابولیسم حد واسط در مسیر پنتوزفسفات نقش مهمی برعهده دارد، جهت ثابت نگاه داشتن غلظت NADPH در گلبولهای قرمز حایز اهمیت است. NADPH نیز که جهت ثابت نگاه داشتن سطح گلوتاتیون کاهش یافته در گلبول قرمز ضروری می باشد، عملاً از گلبول قرمز در مقابل مواد اکسید کننده مانند متابولیتهای برخی داروها محافظت می نماید:

$$GSSG + NADPH + H^{+} \longrightarrow 2\ GSH + NADP^{+}$$

$$\text{Glucose - 6 - phosphate} + NADP^{+} \xrightarrow{G6PD} \text{6 - phosphogluconate} + NADPH$$

گلوکز-۶-فسفات ۶-فسفوگلوکنات

بیمارانی که دارای این نقص ژنتیکی هستند، هنگام مصرف دارویی چون پریماکوئین ضدمالاریا یا قرار گرفتن در معرض انواع بخصوصی از ترکیبات خارجی مانند مشتقات آنیلین، دچار کم‌خونی همولیتیك حادی می گردند. باقلا دارای ماده‌ای است که در افراد مستعد موجب تشدید کم‌خونی همولیتیك و بروز فاویسم می گردد. نقصان در عملکرد گلوکز-۶-فسفات دی هیدروژناز بیشتر از گوناگونی آنزیمها ناشی می شود تا از فقدان آنها. گلبولهای قرمز این آنزیمها را در درون خود نهفته دارند و به همین دلیل گلبول قرمز قربانیان این کم‌خونی، در لوله آزمایش نیز فعال است. این گلبولها در تماس با دارویی مناسب تجزیه گردیده و به این ترتیب پایین تر بودن سطح گلوتاتیون افراد مبتلا را نسبت به افراد غیر مبتلا و در اصل توزیع دوگانه سطح گلوتاتیون را نشان می دهد. این اختلال یك نقص ژنتیکی است که توسط کروموزوم X انتقال می یابد، پس این نقص وابسته به جنس می باشد که وراثت ساده‌ای ندارد. کلاً پنج تا ده درصد از مردان سیاه‌پوست دارای این نقص ژنتیکی هستند که در صورت تماس با داروهایی چون پریماکوئین، مبتلا به کم‌خونی همولیتیك شدید می گردند. بالاترین میزان شیوع (۵۳ درصد) در مردان یهودی سفاردی[۱] اهل کردستان مشاهده می شود. ترکیبات بسیاری وجود دارند که در افراد مستعد ایجاد کم‌خونی

1. Sephardic

همولیتیك می‌نمایند که در برخی از این ترکیبات متابولیسم، لازمه فعال ساختن متابولیتها می‌باشد.

در جامعه مدرن امروزی، مصرف بیش از حد دارو، الکل و برخی حلالهای فرار و متعاقباً سمیت ناشی از مصرف آنها، به‌طور روزافزونی در حال افزایش است. همه می‌دانند که مصرف مکرر برخی داروها ایجاد عادت نموده و برخی نیز منجر به اعتیاد می‌شوند. در برخی موارد اثرات اجتماعی و ارتباطی اعتیاد ممکن است به‌طور غیرمستقیم باعث ایجاد بیماری و مرگ افراد گردد. در موارد دیگر آسیب‌های شدید پاتولوژیکی ناشی از مصرف موادی چون کوکائین باعث آسیب کبدی و در صورت استنشاق، آسیب مجرای بینی می‌شود. میزان آگاهی افراد از اثرات سمی ناشی از مصرف مداوم و بی‌رویه الکل بر کبد و مغز کمتر از شناخت خطرات متعدد ناشی از مصرف تنباکو نیست. الکل و تنباکو هر دو از داروهای اعتیادآور به شمار می‌آیند که در مقایسه با داروهای اعتیادآوری چون هروئین و کوکائین، آسیب گسترده‌تری به سلامت افراد جامعه وارد می‌سازند. مصرف بیش از حد دارو نیز به‌طور غیرمستقیم بر سلامتی انسان تأثیر می‌گذارد که تصادفات رانندگی، بهانه‌گیری و بدرفتاری کودکان و انتشار ویروس ایدز هنگام تزریق دارو، از نمونه‌های آن به شمار می‌آید.

پرسش‌ها

۱ـ نقش عوامل ژنتیکی را در سمیت دارویی با ذکر مثال توضیح دهید.

۲ـ عبارت زیر را توضیح دهید.

«آگاهی از مکانیزم سمیت پاراسیتومول جهت درمان مصرف بیش از حد این دارو امری ضروری است.»

فهرست منابع

Davies, D.M. (Ed.) (1991) **Textbook of Adverse Drug Reactions** , Oxford: Oxford University Press.

D'Arcy, P.F. (1993) Pharmaceutical Toxicology, in Ballantyne, B., Marrs, T. and Turner, P. (Eds) **General and Applied Toxicology**, Basingstoke, UK: Macmillan.

Dukes, M.N.G. (Ed.) (1977-) **Side Effects of Drugs Annual**, Amsterdam: Excerpta Medica.

Dukes, M.N.G. (Ed.) (1980) **Meylers Side Effects of Drugs**, 9th edition, Amsterdam: Excerpta Medica.

Griffin, J.P. and D'Arcy, P. (1986) **Iatrogenic Diseases**, Oxford: Oxford University Press.

Letter and comment in **Pharmaceutical Journal**, (1992) Paracetamol labelling, Kaye, D.F., page 111; Call for more information on OTC medicines, page 114.

Timbrell, J.A. (1991) **Principles of Biochemical Toxicology,** 2nd edition, London: Taylor & Francis.

Weck, A.L. de and Bundgaard, H. (Eds.) (1983) **Allergic Reactions to Drugs,** Berlin: Springer Verlag.

فصل پنجم

سم‌شناسی صنعتی

ترکیبات شیمیایی صنعتی

بیماریهای صنعتی از زمان شروع تولید انبوه صنعتی توسط بشر، ایجاد و بیماریهای شغلی نیز طی دوران انقلاب صنعتی رایج گردید. برخی از این بیماریها برای عموم شناخته شده هستند و هنوز با اسامی ابتدایی و مصطلح خود به کار می‌روند. این بیماریها از نظر اجتماعی، اقتصادی و پزشکی از اهمیت زیادی برخوردار بوده و برخی هنوز هم حایز اهمیت هستند. بسیاری از مشاغل خطر ابتلا به یك بیماری خاص یا گروهی از بیماریها را با خود به همراه دارند. به همین دلیل کار کردن در معدن همواره از مشاغل پرخطر بوده است. کارگران معدن با خطر ابتلا به سیلیکوز[1] روبرو هستند، در حالی که خطر ابتلا به آزبستوزیس[2] و مزوتلیوما[3] در کارگرانی که با آزبستوز سر و کار دارند، بیشتر است و کارگرانی که با کاغذ و چاپ آن سر و کار دارند نیز بیشتر به بیماریهای پوستی مبتلا می‌شوند. به طور متوسط یك سوم عمر هر انسانی در محل کار می‌گذرد، بنابراین محیط محل کار عامل مؤثری در

1. Silicosis
2. Asbestosis
3. Mesothelioma

سلامتی او به شمار می‌آید. گرچه طی قرن گذشته اقدامات انجام شده جهت اصلاح شرایط محل کار، بی اندازه چشمگیر بوده است، اما علی‌رغم قوانین وضع شده و تلاش برای اصلاح شرایط، هنوز هم برخی از مشاغل خالی از خطر نمی‌باشند.

امروزه هزاران ماده شیمیایی، از فلزات و مواد غیرآلی گرفته تا ترکیبات پیچیده آلی، در صنعت مورد استفاده قرار می‌گیرند. بنابراین افرادی که به نوعی در صنایع به کار گیرنده این مواد فعالیت دارند، در معرض خطر تماس با آنها می‌باشند. خوشبختانه با استفاده از این ترکیبات در سیستم‌های بسته و عدم تماس کارگران با آنها، میزان قرار گرفتن در معرض این ترکیبات را به حداقل خود رسانیده است، اما همیشه این‌طور نیست. در کشورهای جهان سوم که برخی از آنها بسرعت به سوی صنعتی شدن پیش می‌روند، میزان تماس نسبت به کشورهای توسعه یافته بیشتر و بیماریهای صنعتی نیز شایع‌تر است. بنابراین تماس با مواد سمی در محل کار هنوز یك خطر جدی به شمار می‌آید. علاوه بر این وقوع حوادث حتی در منظم‌ترین محیط‌های صنعتی می‌تواند موجب تماس شدید با ترکیبات شیمیایی گردد.

شیوه‌های تماس

تماس شغلی با مواد شیمیایی درست مثل تماس محیطی ممکن است از همه یا یکی از مسیرهای خوراکی، تنفسی یا جذب پوستی صورت گیرد. با این حال مسیر تنفسی و جذب پوستی رایج‌ترین آنها به شمار می‌آیند. این دو مسیر جهت تماس با گازها، بخارات، ذرات معلق در هوا، حلالهای فرار و مایعات دیگر و همچنین ذرات گرد و غبار و فیبرها به کار می‌رود.

اثرات سمی

اثرات سمی ترکیبات شیمیایی ممکن است حاد یا مزمن باشد. تنفس بی محابای حلالها در مقادیر زیاد می‌تواند به عنوان مثال باعث خفگی، بیهوشی یا مرگ گردد. تنفس مقادیر معتنابهی از مواد محرك قوی چون متیل ایزوسیانات ممکن است موجب انقباض

نایژه‌ها و ادم‌ریوی منجر به مرگ شود. این دو اثر ریوی بیشتر موضعی هستند تا داخلی. با این حال چنین اثرات حادی معمولاً تصادفی است و بنابراین نسبت به بیماریهای مزمن صنعتی شیوع کمتری دارد. این اثرات حاد حتی ممکن است در نهایت ایجاد سمیت‌های مزمن نماید.

تنفس برخی ترکیبات شیمیایی چون گازهای صنعتی، بخار فلزات یا حلالهای آلی باعث تحریك یا آسیب دستگاه تنفسی می گردد که ممکن است حاد یا مزمن باشد. این تأثیر در درازمدت موجب بروز سرطان یا بیماریهای تنفسی فلج کننده و در تماس حاد باعث تحریك و پاسخهای آلرژیك می گردد. جذب مواد از طریق ریه سریع و کارآمد بوده و موجب بروز اثرات داخلی چون خواب‌آلودگی ناشی از تنفس حلالها یا آسیب کلیوی ناشی از نمکهای فلزی مانند دی‌اکسید اورانیوم می گردد.

تماس پوست با برخی مواد در محل کار ایجاد تحریك موضعی می‌نماید، این در حالی است که تماس با برخی مواد دیگر می‌تواند باعث آماس پوستی یا سایر بیماریهای مزمن پوستی گردد. بعضی از ترکیبات نیز ممکن است از طریق پوست جذب گردند و اثرات سمی آنها در نقاط دیگر بدن بروز نماید. به عنوان مثال، حشره‌کش پاراتیون پس از جذب از طریق پوست باعث بروز مسمومیتهای مرگزا در فرد می گردد.

می‌دانیم که سیستم تنفسی و پوست اعضایی هستند که بیشتر از سایر نقاط بدن تحت تأثیر ترکیبات شیمیایی صنعتی قرار می گیرند. در واقع آماس پوستی از شایع‌ترین بیماریهای شغلی به شمار می‌آید که در مقایسه با کلیه بیماریهای صنعتی شناخته شده (رجوع به فهرست لغات) باعث از دست رفتن روزهای کاری بیشتری در انگلستان می‌شود. بروز آماس پوستی ممکن است علتهای بسیاری داشته باشد که از جمله آنها تماس با مواد آلی و غیرآلی را می‌توان نام برد. علاوه بر این عوامل شیمیایی نیز ممکن است محرك یا حساسیت‌زا باشند که در برخی موارد دارای علایم مشابهی چون ایجاد التهاب هستند. شمار محرکهای قوی زیاد و شامل انواع گوناگونی از مواد شیمیایی چون اسیدها، بازها، فلزات، حلالها و مواد شیمیایی جامد آلی و غیرآلی می‌باشند. بسیاری از این مواد

به شیوه‌های متفاوت بر پوست اثر می‌گذارند: حلالها باعث خشکی پوست می‌شوند، درحالی که اسیدها و بازها موجب تغییر ماهیت پروتئینهای پوست می‌گردند.

مواد حساسیت‌زای پوستی از طریق یك مكانیزم ایمونولوژیك واردعمل شده و ایجاد آماس پوستی می‌نمایند. ماده شیمیایی ممکن است با عبور از خلال اپیدرم جهت ایجاد یك آنتی‌ژن با پروتئین‌هایی چون کراتین ایجاد واکنش نماید. این پروتئین آنتی‌ژنی خارجی بعدها زمینه تولید آنتی‌بادیها را فراهم می‌آورد. بنابراین تماس مجدد با ماده موجب بروز پاسخ آلرژیك می‌گردد. تعداد زیادی از انواع مواد شیمیایی حساسیت‌زا وجود دارند که در جدول ۱ـ۵ نشان داده شده است. نیکل و نمکهای آن از علل شناخته شده آماس پوستی (خارش نیکلی) به شمار می‌آیند که ممکن است در اثر تماس شغلی و همچنین تماس با نیکل در جواهرسازی ایجاد گردد.

بروز حساسیت طی تماس تنفسی مشکل دیگری است که ممکن است ایجاد اثرات داخلی مانند آسم نماید. تولوئن دی ایزوسیانات یك حساسیت‌زای ریوی است که در صنعت کاربرد وسیعی دارد.

جدول ۱ـ۵. انواع مواد حساسیت‌زای پوستی

نوع	رده / نمونه شیمیایی
مواد دخیل در رنگ سازی	ترکیبات آنیلین
رنگها	Pـفنیلین دی آمین
مواد ظهور عکس	هیدروکوئینون
آنتی اکسیدانها	Oـو Pـتولیدین
حشره‌کشها	ترکیبات اورگانو فسفروس
رزینها	اوره‌تان
مشتقات قیر زغال	آنتراسین
مواد منفجره	اسیدپیکریك
فلزات	نیکل، کرومیوم

ترکیباتی چون هیدروکربنهای کلردار در محل کار با مسدود کردن منافذ پوست و افزایش تولید کراتین باعث ایجاد جوشهای بخصوصی می گردند.

کلرید وینیل

کلرید وینیل یا بعبارت بهتر مونومر کلرید وینیل (VCM)، نقطه آغازین تولید پلاستیك پلی کلرید وینیل (PVC) است که امروزه کاربرد وسیعی دارد. تولید این پلاستیك که سالها پیش آغاز گردیده، کارگران زیادی را طی حیات کاریشان به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم در معرض کلرید وینیل قرار داده است. به هر حال، در گذشته رعایت استانداردهای ایمنی در کارخانه‌ها و هنگام کار همواره به جدیت امروز نبوده و شاید در همه موارد رعایت نمی گردیده است. گاهی کارگران علی‌رغم اینکه اثرات شدید کلرید وینیل هنوز از بدنشان زایل نگردیده بود، جهت پاکسازی دوره‌ای داخل لوله‌های واکنش، به کار گمارده می‌شدند. از آنجا که کلرید وینیل یك گاز است، می‌تواند از راه تنفس وارد بدن گردد اما این ماده دارای توانایی جذب سریع پوستی نیز می‌باشد که این امر در برخی از کارگران موجب مسمومیت با حلالهای خواب‌آور می گردید. اثرات سمی مزمن ناشی از این مسمومیت بسرعت ظاهر نمی گردد. اما شدیدترین آسیب وارده، تشکیل نوعی تومور کبدی به نام همانژیوسارکوما[1] است که بسیار نادر و نمونه‌های آن تنها در بررسیهای اپیدمیولوژیکی کارگران صنایع پلاستیك‌سازی مشاهده شده است. تشکیل این تومور منحصراً در کارگرانی مشاهده می‌شود که در معرض غلظت بسیار بالایی از کلرید وینیل قرار گرفته باشند. اخیراً تشکیل این نوع تومور کبدی درحیوانات آزمایشگاهی نیز مشاهده شده است. امروزه در رعایت اصول بهداشتی و استانداردهای ایمنی هنگام کار با کلرید وینیل سخت گیری بیشتری می‌شود. به هر حال بروز این مسائل باعث افزایش آگاهی و تجربیات ما می گردند که با استفاده از آنها و با به کارگیری تدابیر از پیش تعیین شده قادر خواهیم بود از بروز این گونه وقایع جلوگیری نماییم.

1. Haemangiosarcoma

تماس مداوم با کلرید وینیل موجب بیماری کلرید وینیل می‌شود که باعث ایجاد پدیده رینود[1] (رجوع به فهرست لغات)، تغییرات پوستی، تغییر شکل استخوانهای دست، آسیب کبدی و در برخی موارد همانژیوسارکوما می گردد. تغییر شکل استخوانها به دنبال آسیب‌های ناشی از کم‌خونی و متعاقباً فساد و انسداد رگهای خونی و مویرگها به وجود می آید. کبد نیز ممکن است دچار تصلب بافتی گردد. از آنجاکه کمپلکس‌های ایمنی در غدد عروقی تجمع می‌یابند و فعال‌سازی مکمل‌ها نیز شاخص فعالیت کلرید وینیل می‌باشد، عقیده بر این است که سندرم کلرید وینیل اساس ایمونولوژیکی دارد.

اثرات سمی کلرید وینیل ممکن است تا حدودی ناشی از فعال‌سازی متابولیکی باشد، چرا که این ماده توسط سیتوکروم P۴۵۰ ایجاد ترکیبات حد واسط فعالی چون اکسید کلرواتیلین یا کلرواستالدئید می نماید که باعث الکیله شدن DNA و متعاقباً بروز سرطان می‌شود (شکل ۱۶ـ۲). عمل متابولیسم قابل اشباع است که این خصوصیت میزان تشکیل تومورهای کبدی در حیوانات را به بیشترین حد خود می‌رساند. بنابراین تشکیل تومور بیشتر با مقدار کلرید وینیل متابولیزه شده ارتباط می‌یابد تا با دوز مصرفی آن. ترکیب فعال حد واسط نیز ممکن است با ماکرومولکولهای دیگر ایجاد واکنش نموده و موجب آسیب بافتی به طور مستقیم یا از طریق یك واکنش ایمونولوژیکی گردد.

از بررسی این نمونه به لزوم جدی گرفتن استانداردهای ایمنی در کارخانه‌ها و اهمیت آزمایش بر روی حیوانات در ارزیابی سمیت‌های نهفته و نوع اثر سمی پی می‌بریم. شناخت این گونه مسائل باید لزوماً قبل از قرار گرفتن انسان در معرض آنها صورت گیرد. در پی بروز این قبیل مشکلات صنعتی، امروزه در اکثر کشورهای غربی وضع قوانین در این رابطه و بخصوص در رابطه با ترکیبات شیمیایی صنعتی از اهمیت بسزایی برخوردار است. به عنوان مثال، در انگلستان کلیه ترکیبات شیمیایی که میزان تولید آنها بیش از یك تن می‌باشد، مشمول آزمایش تعیین میزان سمیت (رجوع به فصل ۱۱) هستند، این در حالی است که موازین بهداشتی شدید در محل کار که آن را در انگلستان به عنوان

1. Raynauds

حداکثر محدودیت تماس[1] و در آمریکا به عنوان حد آستانه محدودیت[2] می‌شناسند، در مورد ترکیبات شیمیایی صنعتی به مورد اجرا گذاشته می‌شود.

کادمیوم

کادمیوم فلزی است که در صنعت جهت تولید آلیاژها، آبکاری، باطری سازی و تولید رنگدانه‌های مورد استفاده در جوهر، رنگ، پلاستیك، کائوچو و میناکاری کاربرد وسیعی دارد. این ماده به‌طور طبیعی یافت می‌شود و ممکن است حتی در مواد غذایی نیز یافت شود، اما میزان جذب آن از روده کوچك بسیار ناچیز است (۵ تا ۸ درصد). اما در صورت تنفس دوز معینی از این ماده، ۴۰ درصد از آن از طریق سیستم تنفسی جذب خواهد شد و درست به همین دلیل خطر وجود کادمیوم در دود سیگار بسیار حایز اهمیت است. این ماده بسیار سمی است و خطرناکترین حالت آن هنگام جذب تنفسی کادمیوم فلزی یا اکسید کادمیوم رخ می‌دهد. کادمیوم دارای اثرات سمی گوناگونی است که مهمترین آن ایجاد آسیب کلیوی در صورت تماس مزمن و آسیب به بیضه‌ها در صورت تماس حاد است. هر چند به نظر می‌رسد که این گونه آسیب‌ها پس از تماس شغلی افراد با این فلز کمتر بروز نماید. این فلز یك ماده سرطانزا است که در حیوانات، در بیضه‌ها و در جایگاه تماس، ایجاد تومور می‌نماید.

آسیب کلیوی ممکن است حتی پس از مصرف دوز واحد، بر اثر تجمع کادمیوم به صورت کمپلکس با پروتئین متالوتیونین[3] به شکل یك اثر تأخیری بروز نماید. متالوتیونین یك پروتئین با وزن مولکولی ناچیز است که نقش انتقال فلزات را در بدن بر عهده دارد. تشابه ساختار شیمیایی کادمیوم و روی موجب شده است که تماس با این فلز همراه با تولید این پروتئین باشد که حدود ۸۰ تا ۹۰ درصد از کادمیوم در بدن موجود زنده به آن متصل می‌گردد. کمپلکس کادمیوم ـ متالوتیونین پس از انتقال به کلیه، از طریق گلومرولها فیلتریزه شده و سپس توسط سلولهای لوله‌ای پروگزیمال باز جذب می‌گردند. این

---

1. Maximum Exposure Limits (MEl; UK)
2. Threshold Limit Values (TLV; USA)
3. Metallothionein

کمپلکس در سلولهای لوله‌ای به واسطه پروتئازها تجزیه و باعث جدا شدن کادمیوم از پروتئین‌ها می گردد. کادمیوم آزاد شده ممکن است موجب آسیب سلولها گردیده و یا مجدداً با متالوتیونین‌های بیشتری اتصال یابد.

آسیب به بیضه‌ها تنها چند ساعت پس از تماس واحد با کادمیوم ایجاد می گردد که موجب بروز نکروز، دژنره شدن و از دست رفتن کامل توانایی تولید اسپرم می‌شود. این آسیب از عملکرد مکانیسم تأثیر کادمیوم بر روی سیستم عروقی بیضه‌ها ناشی می‌شود. کادمیوم موجب کاهش جریان خون در بیضه‌ها و بروز نکروز آیکمی ناشی از فقدان اکسیژن و مواد غذایی مورد نیاز بافت می گردد. در این مورد احتمالاً کادمیوم اثر خود را بیشتر به‌طور غیرمستقیم و با تأثیر گذاردن بر یك عامل فیزیولوژیکی اعمال می‌نماید.

نیمه عمر کادمیوم در بدن بین ۷ تا ۳۰ سال است و این فلز از طریق کلیه‌ها، بخصوص پس از آسیب رساندن به آنها، دفع می گردد.

در پی یك تماس حاد تنفسی، تحریك و آسیب به شش‌ها همراه با علایم دیگری چون اسهال و احساس کسالت و مریضی بروز می‌نماید. این درحالی است که تماس مزمن تنفسی با این فلز می تواند پیش از بروز آسیب کلیوی ایجاد آمفیزم (نفخ) نماید. کادمیوم همچنین موجب بروز اختلالاتی در متابولیسم کلسیم می گردد که متعاقباً کمبود کلسیم در بدن منجر به نرمی[1] و پوکی استخوانها می گردد. در ژاپن هنگام مواجهه با نخستین موارد این بیماری در زنانی که برنج آلوده به کادمیوم مصرف نموده بودند، آن را Itai-Itai ('Ouch-Ouch') نامیدند.

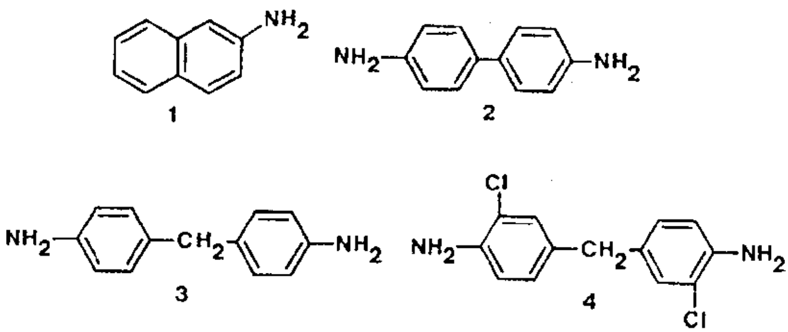
آمینهای آروماتیک

آمینهای آروماتیك در صنایع لاستیك و رنگ کاربرد وسیعی دارد و دارای اثرات سمی متعددی می‌باشند. بتا ـ نفتیلامین که پیش از این در صنعت لاستیك‌سازی مورد استفاده قرار می گرفت، یکی از معدود ترکیبات سرطانزای انسانی است که ایجاد سرطان

1. Osteomalacia

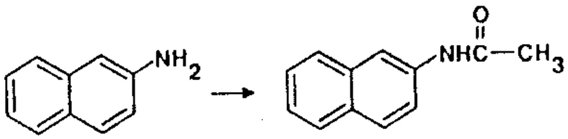
مثانه می‌نماید. کاربرد این ماده در صنعت از سال ۱۹۴۹ متوقف گردید. طبق گزارشات، نخستین موارد سرطان مثانه ناشی از آمینهای آروماتیك در سال ۱۸۹۵ در آلمان و در میان کارگران شاغل در کارخانه‌های تولیدکننده رنگهای آنیلینی مشاهده شده است.

تعداد متنوعی از آمینهای آروماتیك با کاربرد صنعتی وجود دارند که سرطانزایی برخی از آنها را حداقل در حیوانات به اثبات رسانیده‌اند (شکل ۱ـ۵). با این حال مطالعات گسترده‌ای بر روی بتاـ نفتیلامین انجام گرفته است که بر این اساس این ماده به عنوان نمونه‌ای از آمینهای آروماتیك به کار برده می‌شود. ظاهراً مکانیسم ایجاد سرطان مثانه به متابولیسم این ماده مربوط می‌شود. بتاـ نفتیلامین روی اتم نیتروژن خود هیدروکسیله می‌شود و متعاقباً گروه هیدروکسیل حاصله با اسید کلوگرونیك هیدروکسیله می‌گردد (شکل ۲۶ـ۲). اما وقتی ترکیب کنژوگه وارد ادرار می‌شود، در شرایط اسیدی ادرار تجزیه و تولید متابولیتهای فعالی می‌نماید که قادر به تولید واکنش با ماکرومولکولهای سلولی، مانند DNA می‌باشد.



شکل ۱ـ۵.
ساختمان برخی از آمینهای آروماتیك سرطانزا. ۱: ۲ـ نفتیلامین؛ ۲: بنزیدین؛ ۳: ′۴ و ۴ـ دی آمینوـ دی فنیل متان (DADPM)؛ ۴: ′۳ و ۳ـ دی کلروـ ′۴ و ۴ـ دی آمینوـ دی فنیل‌متان، (′۴ و ۴ـ متیلین‌ـ بیزـ(۲ـ کلروآنیلین، MBOCA)).

نظریات اخیر حاکی از آن است که فنوتیپ استیلاتور ممکن است عاملی جهت ایجاد سرطان مثانه ناشی از آمینهای آروماتیك باشد. استیلاسیون یکی از شیوه‌های سمزدایی این ترکیبات است (شکل ۲ـ۵) و در نتیجه استیله کنندگان کند در مقایسه با استیله کنندگان تند در معرض آمینهای آروماتیك بیشتری قرار می‌گیرند.



شکل ۲ـ۵.
استیلاسیون ۲ـنفتیلامین

سایر آمینهای آروماتیك مورد استفاده در صنعت که در حیوانات سرطانزا می‌باشند، شامل متیلین ـ بیز ـ او ـ کلرو آنیلین [1] (MBOCA)، بنزیدین [2]، اورتو ـ تولیدین [3]، ۴ـ آمینو بایفنیل [4] ودی آمینو دی فنیل متان [5] (DADPM)، می‌باشند (شکل ۱ـ۵). ترکیب آخر عامل ایجاد نوعی یرقان در انگلستان گردید که آن را یرقان اپینگ [6] نامیدند. به این ترتیب که کف کامیونی که بسته‌های آرد را حمل می‌نمود، آغشته به محلولی از این ترکیب گردیده و باعث آلودگی آردها و بروز بیماری یرقان در افرادی شد که نان تهیه شده از این آردها را مصرف نموده بودند. DADPM به مجاری صفراوی آسیب می‌رساند و در جوندگان، بیشتر تومورهای کبدی ایجاد می‌نماید تا تومورهای مثانه. به هر حال به نظر می‌رسد که عضو مورد تهاجم آمینهای آروماتیك، بستگی به گونه جاندار دارد، به‌طوری که در جوندگان معمولاً تومور کبدی و در سگها اغلب تومور مثانه ایجاد می‌نمایند.

کارگرانی که بنا به ضرورت شغلی در معرض آمینهای آروماتیك قرار می‌گیرند باید علاوه بر سایر آزمایشات غربالگری، مورد آزمایش سیتولوژی ادرار نیز قرار گیرند. آنیلین که ساده‌ترین آمین آروماتیك است، موجب بروز مت هموگلوبینامی [7] و متعاقباً بروز سیانوز پس از یك تماس حاد می‌گردد. تماس مداوم و مزمن با آنیلین احتمالاً ایجاد کم‌خونی همراه با سیانوز خفیف می‌نماید.

1. Methylene-bis-o-chloroaniline (MBOCA)
2. Benzidine
3. O-Tolidine
4. 4-Aminobiphenyl
5. Diaminodiphenylmethane (DADPM)
6. Epping
7. Methaemoglobinaemia

آزبستوز

بیماریهای صنعتی ناشی از تماس با آزبستوز، حاکی از آن است که حتی مواد شیمیایی به‌ظاهر بی‌خطر، می‌توانند بسیار سمی باشند. آزبستوز در برگیرنده گروهی از سیلیکاتهای معدنی فیبری با ساختارهای شیمیایی گوناگون است که به دلیل مقاومت در برابر گرما و عایق بودن، در صنعت کاربرد وسیعی دارد. کریزوتیل[1] (آزبستوز سفید) متداولترین نوع آزبستوز است که نسبتاً بی‌خطر می‌باشد. اما کریسیدولیت[2] (آزبستوز آبی) و آلوده کننده متداولی از نوع آزبستوز سفید به دلیل ایجاد نوعی سرطان نادر بنام مزوتلیوما[3] و همچنین کارسینومای نایژه‌ای[4] (سرطان ریه) از ترکیبات بسیار خطرناك به شمار می‌آیند.

طبق آمار به دست آمده مرگ ناشی از آزبستوز طی یك دوره سی ساله، یعنی از سال ۱۹۸۳ در انگلستان به میزان دو تا سه هزار نفر و در آمریکا تا ۱۰ هزار نفر در سال افزایش خواهد یافت. تنها بیش از ۴۰۰ مورد مرگ ناشی از مزوتلیوما در انگلستان مشاهده شده است. این نوع سرطان منحصراً در اثر تماس با آزبستوز ایجاد می‌گردد. تماس شدید با این ماده معمولاً به طریقه تنفسی، در کارخانه‌های تولیدکننده محصولات آزبستوز یا هنگام مصرف آن به عنوان عایق مثلاً در نیروگاهها و ناوهای جنگی طی جنگ جهانی دوم صورت می‌گیرد. اخیراً برخی از کارگران هنگام تخریب ساختمانهایی که در آنها آزبستوز به کار برده شده است، به‌طور غیرمستقیم در معرض این ماده قرار می‌گیرند. این ماده در تولید آستر ترمزها کاربرد وسیعی دارد. مردم عادی نیز از طریق مواد غذایی و آب مصرفی در معرض آزبستوز قرار می‌گیرند. آزبستوز ماده اولیه تولید فیلترها محسوب می‌شود، از این‌رو این ماده ممکن است در نوشیدنیها و آب آشامیدنی مناطقی که استخراج معدن در آنها صورت می‌گیرد، یافت شود. گرچه اهمیت این شیوه تماس از دیدگاه سم‌شناسی، تا به امروز نامعلوم باقی مانده است، اما ایجاد تومورهای دستگاه گوارشی را به تماس تنفسی با آزبستوز نسبت می‌دهند.

---

1. Chrysotile
2. Crocidolite
3. Mesothelioma
4. Bronchial Carcinoma

تماس با آزبستوز به شیوه تنفسی می‌تواند شرایط زیر را به‌وجود آورد:

۱ـ آزبستوزیس یا فیبروز بینابینی بافت ریه؛

۲ـ بیماری خوش خیم غشای ریه[1]؛

۳ـ کارسینوم نایژه؛

۴ـ مزوتلیومای بدخیم.

آزبستوزیس یك بیماری وابسته به دوز است که در اثر تماس شدید و درازمدت با آزبستوز ایجاد می‌گردد. ذرات آزبستوز را می‌توان در نقاط فیبروزه شدهٔ ریه و در خلط جست‌وجو نمود. کلاژن باعث تخریب مجاری هوایی گردیده و پروتئین‌های آهن‌دار نیز فیبرهای آزبستوز را می‌پوشانند. این بیماری به صورت دوره‌ای، با افزایش تنگی نفس تشدید می‌شود. ثبت عملکرد ریه کارگرانی که با این ماده در تماس هستند به‌روشهای گوناگون از جمله اندازه‌گیری ظرفیت حیاتی آنان، نمایانگر کاهش مداوم آن است که در اثر تماس با آزبستوز ایجاد می‌گردد.

گرچه آزبستوز از نظر شیمیایی بی‌خطر است، اما فیبرهای آن سیتوتوکسیك و همولیز کننده گلبولهای قرمز خون می‌باشند. به نظر می‌رسد که طول فیبرها عامل مهمی در تعیین سمیت آنها می‌باشد، به طوری که فیبرهایی با طول بیش از ۱۰ تا ۲۰ میکرومتر منجر به فیبروز می‌گردند، اما فیبرهای کوتاهتر خطری ایجاد نمی‌کنند. علت این امر را می‌توان در عدم توانایی ماکروفاژها در فاگوسیتوز کامل فیبرهای بلند و متعاقباً تخریب غشای سلولی ماکروفاژ و تراوش آنزیمهای داخل آن جست‌وجو نمود. این آنزیمها و سایر محتویات سلولی ممکن است در تشدید فیبروز نقش داشته باشند. ریه به‌طور طبیعی توانایی زدودن ذرات مضر را دارا می‌باشد، با این وجود این عضو قادر به از میان برداشتن کامل فیبرهای بلند آزبستوز نیست و همان‌طور که پیش از این گفته شد، حتی ماکروفاژها نیز قادر به زدودن کامل این فیبرها نیستند. یك مکانیزم ایمونولوژیکی نیز در اینجا دخیل می‌باشد که طی آن فیبرهای آزبستوز پس از بلعیده شدن توسط ماکروفاژها باعث تغییر

1. Benign pleural disease

ماهیت سطح سلولی آنها می گردند. این تغییر ماهیت از تبدیل گیرنده‌ها به مکمل C_3 و پادتنهای IgG ناشی و مسیر مکمل نیز فعال می‌شود.

در انگلستان جهت کنترل مصرف آزبستوز قوانینی به مورد اجرا گذاشته شده است و کارگران باید قبل از تماس یا در فواصل تماس بااین ماده تحت آزمایشات پزشکی قرار گیرند. در انگلستان، دیگر از کریسیدولیت استفاده نمی کنند، مصرف آموسیت (آزبستوز قهوه‌ای) توصیه نمی‌شود و احتمالاً کاربرد وسیع آزبستوز در تهیه عایق ممنوع خواهد شد. حدود تعیین شده برای حضور کریسیدولیت و آموسیت در محیط به ۰/۲ فیبر در میلی‌لیتر و در مورد انواع دیگر آزبست به ۰/۵ فیبر در میلی‌لیتر می‌رسد.

حدود ۵۰ درصد از کارگرانی که دچار آزبستوزیس هستند، ممکن است در اثر تماس درازمدت با آزبستوز به کارسینوم نایژه‌ای مبتلا گردند. علاوه بر میزان و مدت تماس، نحوه تماس نیز حایز اهمیت می‌باشد. استعمال محصولات آزبستوز مثلاً استفاده از منسوجات که در آنها ذرات آزبستوز در اندازه‌های معین یافت می‌شود، احتمالاً از نظر بروز بیماریها حایز اهمیت می‌باشد.

مزوتلیوما گونه نادری از سرطان است که بر لایه خارجی قفسه سینه تأثیر گذارده و تنها عامل ایجاد آن آزبستوز بویژه از نوع کروسیدولیت است. کروسیدولیتی که مربوط به ناحیه شمال غربی کیپ پراوینس[1] در شمال آفریقاست، به مراتب قویتر از کروسیدولیت ناحیه ترانسوال[2] است. ابتلا به مزوتلیوما نیاز به تماس درازمدت با مقادیر قابل ملاحظه‌ای از آزبستوز ندارد و این بیماری در افرادی که تماس شغلی با آزبستوز ندارند نیز بروز می‌نماید. گرچه دوره کمون این بیماری عموماً طولانی و حدود ۳۰ سال است، اما پس از تشخیص معمولاً ظرف چند ماه منجر به مرگ بیمار می‌شود. تومور تشکیل یافته ممکن است در نهایت به داخل ریه انتشار یافته و آن را احاطه نماید.

مکانیزم ایجاد سرطان ناشی از آزبستوز همچنان ناشناخته باقی مانده است اما ظاهراً

---

1. Cape Province
2. Transvaal

این سرطان در اثر عملکرد مکانیزمهای سمیت ژنتیکی رخ نمی‌دهد. مطالعات آزمایشگاهی بر روی حیوانات و انسانها نشان می‌دهد که فیبرهای آزبستوز خود به تنهایی موجب سرطان مزوتلیوم می‌گردند. برخلاف انواع دیگر مواد شیمیایی سرطانزا، آزبستوز در بدن موجود زنده متابولیزه یا فعال نمی‌شود بلکه در صورت ورود به بافت برای همیشه در آنجا مستقر گردیده و فیبرها نیز از طریق مجاری هوایی به حفره پلور راه می‌یابند. بنابراین حتی تماس کوتاه مدت با دوز بالای این ماده نیز ممکن است جهت ابتلا به مزوتلیوما کافی باشد.

اندازه فیبرها ظاهراً از عوامل حیاتی به شمار می‌آیند. فیبرهایی با قطر ۰/۳ میکرومتر و طول ۵ میکرومتر فعالترین آنها می‌باشند. میزان تماس در ارتباط با غلظت فیبرهای موجود در هوای دم نیز حایز اهمیت است. عوامل دیگری نیز مورد شناسایی قرار گرفته اند. احتمالاً کشیدن سیگار و آزبستوز هر دو با هم در ایجاد سرطان ریه دخالت دارند.

قانونگذاری

در انگلستان، آمریکا و بسیاری از کشورهای صنعتی غرب قوانینی جهت محدود ساختن کاربرد مواد سمی در محیط کار وضع گردیده است که این خود مستلزم تعیین میزان تماس بر اساس نتایج بررسیهای اپیدمیولوژیکی در انسان و مطالعات سم‌شناسی در حیوانات است. اجرای این حدود و قوانین مستلزم آگاهی و توجه به شرایط محیط کار است. شواهد تجربی مربوط به اثرات سمی معمولاً شامل تعیین یك رابطه دوز ـ پاسخ و تعیین سطوح بی‌اثر در حیوانات آزمایشگاهی است. مطالعات محدودی چون تماس باحلالها جهت تعیین اثرات محرك و حساسیت‌های پوستی بر روی داوطلبان، تحت شرایط کاملاً کنترل شده و پس از تعهدات اخلاقی لازم صورت گرفته است.

حداکثر سطح تماس با یك ترکیب را در انگلستان، حداکثر حد تماس (MEL) و در آمریکا آستانه محدودیت (TLV) نام نهاده‌اند. محاسبه این مقادیر بر اساس میزان تماس در یك روز کاری عادی و آگاهی از سمیت یك ترکیب در حیوانات آزمایشگاهی (NOAEL) همراه با ذکر حدّ ایمنی محاسبات، صورت می گیرد (رجوع به فصول ۱ و ۱۱).

محدودیتهای تماس شغلی از این قبیل، توسط انجمن‌های قانونگذاری تعیین می گردد. در انگلستان مجریان بهداشت و سلامتی این وظیفه را برعهده دارند. مسلماً تخطی از این حدود جایز نمی‌باشد. ادامه شیوع بیماریهای صنعتی نشان می‌دهد که حدود تعیین شده و تدابیر ایمنی چون استفاده از ماسك در برخی از کارخانه‌ها رعایت نمی‌شود. متأسفانه در مورد برخی از بیماریها مانند سرطان، مدت زمان پیشرفت بیماری طولانی است و در نتیجه این بیماری ممکن است سالها پس از تماس اولیه و حاد یعنی زمانی که رعایت استانداردهای ایمنی به جدیت امروز نبوده است، رخ دهد.

دوره کمون درازمدت بیماریهای صنعتی معمولاً تحقیق و بررسی در مورد این بیماریها را با مشکل روبرو می‌سازد چرا که بیماری باید کاملاً نادر بوده و میزان ابتلا به آن در يك جمعیت معین افزایش مداوم داشته باشد تا اپیدمیولوژیست بتواند راجع به آن تحقیق نماید. اما در انگلستان وضع قوانین جدید لازمه انجام آزمایشات سم‌شناسی بر روی کلیه مواد شیمیایی است که تحت پوشش قوانین موجود (داروها و حشره کشها) نمی‌باشند و متعاقباً افرادی که در معرض این مواد قرار گرفته‌اند نیز می‌توانند جهت آگاهی از بروز اثرات سمی احتمالی غربال شوند. بعلاوه این امر امکان شناسایی خطرات و اعمال تدابیر کنترل‌مانند نامگذاری مناسب را ایجاد می‌نماید. اما علی‌رغم کلیه اقدامات انجام شده، بی‌تردید ظهور بیماریهای جدید شغلی ناشی از تماس سالها پیش، همچنان ادامه می‌یابد و امکان بروز اثرات جدید و غیرقابل انتظار نیز همواره وجود دارد.

پرسش

۱ـ سمیت هریك از مواد زیر را به اختصار توضیح دهید:

الف ـ کلریدوینیل

ب ـ آزبستوز

ج ـ آمینهای آروماتیك

فهرست منابع

Anderson, K.E. and Scott, R.M. (1981) **Fundamentals of Industrial Toxicology**, Ann Arbor, Mich.: Ann Arbor Science.

Hamilton, A. and Hardy, H.L. (1983) **Industrial Toxicology**, revised A.J. Finkel, Bristol: J. Wright & Sons.

Hunter, D. (1978) **Diseases of Occupations**, 6th edition. London: Hodder & Stoughton.

Lauwerys, R.R. (1991) Occupational Toxicology, in **Cassarett and Doull's Toxicology**, Amdur, M.O., Doull, J. and Klaassen, C. (Eds), 4th edition, New York: Pergamon Press.

Patty's Industrial Hygiene and Toxicology (1978) vols I-III, 3rd edition, New York: John Wiley.

Stacey, N. (Ed.) (1993) **Occupational Toxicology**, London: Taylor & Francis.

Waldron, H.A. (1985) **Lecture Notes on Occupational Medicine,** 3rd edition, Oxford: Blackwell.

فصل ششم

افزودنیهای خوراکی و آلوده‌کننده‌ها

مقدمه

غذایی که روزانه مصرف می کنیم در بر گیرنده مواد گوناگونی است که برخی از آنها به‌طور طبیعی در غذا وجود دارند، بعضی را تعمداً به آن می‌افزاییم و برخی نیز به دلیل آلودگی در غذا یافت می‌شوند. موادی که عمداً به غذا افزوده می‌شوند، یعنی افزودنیهای خوراکی، برخلاف تصور اکثر افراد ابتکار نویی به شمار نمی‌آید. مصرف نمك برای جلوگیری از فساد مواد غذایی و چاشنی‌ها جهت خوش طعم نمودن غذاهای بی‌مزه، قرنها امری متداول بوده است. با این وجود، میزان درمان غذایی توسط افزودنیهای خوراکی تنها در سالهای اخیر رونق یافته است به‌طوری که اخیراً در حدود ۲۵۰۰ نوع افزودنی خوراکی مورد مصرف قرار می‌گیرد. مصرف گسترده افزودنیهای خوراکی با توجه به ناشناخته بودن اثرات درازمدت این مواد، امروزه برای سم‌شناسان امری سؤال‌برانگیز گردیده است. عموم افراد جامعه نیز مصرف برخی از این مواد را به زیر سؤال برده‌اند و در پاسخ به این برخورد، دست‌اندرکاران تولید مواد غذایی اقدام به تولید مواد غذایی ویژه‌ای می‌نمایند که فاقد افزودنیهای خوراکی بوده و یا فقط مواد رنگی طبیعی داشته باشند.

افزودنیهای خوراکی براساس کاربردشان همراه با نمونه‌هایی در جدول ۱ـ۶

گروهبندی شده‌اند. این جدول نشان می‌دهد که علاوه بر مواد رنگی و مواد نگاهدارنده، انواع دیگری از افزودنیها نیز با عملکرد نه چندان شناخته شده وجود دارند. در اروپا افزودنیهای خوراکی مجاز دارای شماره‌ای به نام شماره E هستند که بر روی بسته‌بندی غذاها چسبانده می‌شود.

افزودنیهای خوراکی دارای خواص متعددی هستند اما در درجه اول وجود این مواد در غذا، مصرف کنندگان را در خریداری غذای مورد علاقه خودیاری نموده و تولیدکنندگان نیز با استفاده از این مواد کیفیت محصولات خود را بالا می‌برند. مواد نگاهدارنده با کاهش دادن احتمال فساد غذایی ناشی از باکتریها و قارچها به وضوح نقش تأمین سلامت عمومی جامعه را بر عهده دارند. معروفترین نوع فساد غذایی توسط باکتری، مسمومیت غذایی ناشی از آلودگی سالمونلا[1] می‌باشد. مواد نگاهدارنده با کاهش دادن فساد شیمیایی و بیولوژیکی، تاریخ مصرف مواد غذایی را افزایش می‌دهند. با این وجود، رنگها و برخی عوامل دیگر که به غذا افزوده می‌شوند ممکن است برای مصرف کنندگان چندان مفید نباشند اما برای تولیدکنندگان بسیار سودمند هستند. بالابردن جذابیت غذا علت اصلی استفاده آنها از این مواد است اما بسیاری از مصرف کنندگان نسبت به این مواد بدبین شده‌اند و مصرف غذاهای فاقد افزودنیها یا واجد افزودنیهای طبیعی را ترجیح می‌دهند. گرچه این امر ممکن است مصرف کنندگانی را که به سالم‌بودن ذاتی مواد طبیعی اعتقاد دارند، راضی نماید، اما تولیدات طبیعی نیز ممکن است به اندازه تولیدات مصنوعی از سمیت ناچیزی برخوردار باشند (رجوع به فصل ۹). هر افزودنی خوراکی طبیعی باید به‌طور جداگانه مورد بررسی قرار گیرد. علاوه بر محافظت کننده‌ها، سایر افزودنیها نیز ممکن است مفید واقع گردند، مثلاً شیرین کننده‌های مصنوعی موجب کاهش جذب قند در افراد چاق یا دیابتی می‌گردد.

بر اساس جدول ۱ـ۶، افزودنیهای خوراکی میزان وسیعی از انواع ترکیبات شیمیایی، از ترکیبات ساده غیر آلی مانند مواد نگاهدارنده گرفته تا مولکولهای پیچیده آلی

1. Salmonella

مانند مواد رنگی و طعمهای غذایی را در بر می گیرند.

جدول ۱ ـ ۶. طبقه‌بندی افزودنیهای خوراکی و نمونه‌های آن

عوامل رنگی	تارترازین
آنتی اکسیدانها	هیدروکسی تولوئن کروی
تثبیت کننده‌ها	صمغ‌های نباتی
عوامل آنتی کیکینگ	کربنات‌های منیزیم
چاشنی‌ها	سینامالدئید
محافظت کننده‌ها	نیترات سدیم
امولسیون کننده‌ها	استرهای چربی پلی اکسی تیلین سربیتان
اسیدها / آلکالها	اسیدسیتریك
بافرها	کربناتها
سفیدکننده‌ها	پروکسید بنزوئیل
مواد محرك	اکسید نیتروز
مواد شیرین کننده	ساخارین
مواد افزایش‌دهنده مزه	مونوسدیم گلوتامات

در گذشته، افزودنیهای خوراکی سمی مانند کره زرد (۴ ـ دی متیل آمینو آزوبنزن) که ماده‌ای رنگی جهت رنگ کره بود، نادانسته مورد استفاده قرار می گرفت. بعدها ثابت گردید که این ماده یك ماده سرطانزا است که در حیوانات آزمایشگاهی ایجاد تومورهای کبدی می‌نماید.

واضح است که افزودنیهای خوراکی باید پیش از مصرف و تماس انسان با آنها، از نظر سمیت مورد آزمایش قرار گیرند. این آزمایشها معمولاً شامل تماس مداوم حیوانات آزمایشگاهی با ماده مورد نظر در غلظت‌های گوناگون و با حداکثر غلظت ماده یعنی تا چندین برابر بیشتر از غلظت مصرف مورد انتظار آن در انسان است. اما این آزمایشها

همواره تعیین کننده و دقیق نیستند چرا که حیوانات آزمایشگاهی ممکن است پاسخهای ایمیونولوژیکی یا رفتاری متفاوت با انسان بروز دهند، حتی نحوه جذب، توزیع و متابولیسم مواد نیز ممکن است متفاوت باشد. همچنین القای مقدار نسبتاً زیاد یك ماده به حیوانات آزمایشگاهی ممکن است به علت اشباع مسیرهای متابولیك یا دفعی منجر به تجمع آن ماده در بدن حیوان گردد. در مورد ساخارین با چنین مشکلی روبرو هستیم که این امر بوضوح ارایه اطلاعات سم‌شناسی را دشوار می‌سازد. گرچه مقدار افزودنیهای خوراکی مورد مصرف انسان از نظر کمیت بسیار ناچیز است، اما مصرف این مواد ممکن است با وجود دوره‌ای و وقفه‌دار بودن، همیشگی و مزمن باشد و درست به همین دلیل ایجاد وضعیتی مشابه با انسان در حیوان آزمایشگاهی دشوار می‌باشد.

در حال حاضر در مورد سمیت افزودنیهای خوراکی در انسان اطلاعات دقیقی در دست نمی‌باشد، اما عموم افراد توجه خاصی به این مسأله دارند و گزارشات کوتاه بسیاری در مورد مسائل مربوط به افزودنیهای خوراکی بویژه واکنش‌های آلرژیك ارایه گردیده است. علت حساسیت اکثر افراد در برابر افزودنیهای خوراکی نامعلوم است، اما بیشترین موارد حساسیت، به بیمارانی که دارای علایمی چون کهیر می‌باشند، نسبت داده می‌شود. حدود نیمی از این بیماران ممکن است نسبت به افزودنیهای خوراکی حساسیت نشان دهند اما ارقام بدست آمده حاکی از گوناگونی این حساسیت‌ها در سطح گسترده‌ای می‌باشد. همچنین ممکن است میان افزودنیها و آلوده کننده‌های طبیعی غذا مانند سالیسیلاتها و تارترازین تداخل عمل ایجاد گردد. اما برخی مواد به علت ایجاد سمیت در حیوانات از لیست افزودنیهای مجاز حذف شده‌اند که به عنوان نمونه به کره زرد اشاره گردیده است. نمونه دیگری از افزودنیهای خوراکی که اخیراً مصرف آن در ایالات متحده ممنوع اعلام شده، شیرین کننده‌های مصنوعی ساخارین و سایکلامات[1] هستند که هر دو در حیوانات ایجاد مسمومیتهای شدید می‌نمایند.

1. Cyclamate

تارترازین

یکی از شناخته شده‌ترین افزودنیهای خوراکی که اخیراً استفاده از آن مشکلاتی را برای انسان به بار آورده است، رنگ خوراکی تارترازین است که در کشورهای اروپایی آن را با نام E102 می‌شناسند. این ماده یکی از متداولترین مواد رنگی است که بیشتر در بررسی حساسیت‌ها بخصوص هنگام تهیه داروها مورد توجه قرار می گیرد. تارترازین رنگی پرتقالی است که در نوشیدنی‌هایی چون آب پرتقال و همچنین در انواع گوناگون مواد غذایی و تهیه داروها به کار می‌رود.

اثرات سمی که به تارترازین نسبت داده می‌شوند شامل افزایش رفتارهای هایپرکینتیک[1] یا حرکات بی‌هدف در کودکان و کهیر یا خارشهای پوستی است. شناسایی رفتارهای هایپرکینتیك و تشخیص آنها از بیقراری ناشی از عوامل دیگر مانند گرسنگی، کسالت یا رفتار نامناسب بزرگسالان امری دشوار است. ایجاد این سندرم توسط افزودنیهای خوراکی تا حدودی بحث برانگیز است زیرا برخی از بررسیها نشان می‌دهند که پس از یك رژیم غذایی مانند رژیم فاین گلد[2] که عاری از رنگهای مصنوعی و طعمهای خوراکی است، بیمار رو به بهبودی می‌رود، اما در سایر بررسیها چنین بهبودی مشاهده نمی‌شود. در یك آزمایش دو سوی کور[3] متقاطع[4] بر روی ۱۵ کودك هایپرکینتیك، رژیم غذایی فاقد افزودنیهای خوراکی فاین گلد تا حدودی موجب بهبود آنان گردید. خلاف این مطلب زمانی ثابت می‌شود که از یك سو، تغییر اساسی در عادات غذایی خود موجب تغییرات رفتاری گردد و از سوی دیگر در آزمایش کور متقاطع دیگری با استفاده از آزمایشات عینی و مشاهدات تجربی، رژیم غذایی فاین گلد تأثیری ایجاد نکند. با این حال بررسی دیگری بر روی ۲۲ کودك هایپرکینتیك حاکی از رضایت قابل ملاحظه مادران از رفتار کودکان خود از

1. Hyperkinetic
2. Feingold
3. Double-Blind
4. Cross over

آزمایش دو سوی کور (دابل-بلایند): روشی برای آزمایش اثرات یك داروست که طی آن آزمایش کننده و آزمایش شونده هیچکدام تا پایان آزمایش از نتیجه آن هیچ گونه اطلاعی در دست ندارند. (مترجم)

نقطه نظر آماری و نه در آزمایشات تجربی بود. طبق نظر جولین[1]، نوعی بررسی بر پایه دقیق‌ترین استانداردهای علمی و مورد آزمایش قراردادن شاهدان عینی، بدون اطلاع آنان، بی‌تأثیر بودن رژیم غذایی بر رفتار را ثابت می‌نمود.

با این حال کهیر ناشی از مصرف تارترازین، به عنوان تأثیر مضر این ماده مقبولیت بیشتری داشته و در بسیاری از بررسیها به اثبات رسیده است. این ماده موجب ترشح هیستامین می‌گردد که علایم آن ظهور لکه‌های قرمز بر روی پوست و خارش است. برخی از سایر رنگهای غذایی و افزودنیهای خوراکی نیز ممکن است ایجاد کهیر نمایند. گاهی هم میان برخی از این رنگها مانند اریتروزین[2] و زرد مغربی[3] تداخل عمل ایجاد می‌گردد. سه نفر از سیزده بیماری که کهیر آنان در اثر رژیم غذایی فاقد مواد رنگی بهبود یافته بود، در اثر قرار گرفتن در معرض ۰/۱۵ میلی گرم تارترازین، درست سه ساعت پس از تماس، مجدداً دچار کهیر گردیدند. آسم نیز ممکن است یکی از علایم حساسیت شدید به تارترازین باشد: طبق یك بررسی، ۱۱ درصد از بیماران آسمی نسبت به نوشیدنیهای نارنجی رنگ حاوی مواد رنگی حساسیت نشان می‌دهند.

حساسیت به تارترازین نیز اغلب به ناسازگاری با آسپرین مربوط می‌شود. در واقع ۱۰ تا ۴۰ درصد از بیماران حساس به آسپرین، هنگام تماس با تارترازین واکنش‌های گوناگونی از قبیل آسم شدید، کهیر و ورم خفیف مخاط بینی بروز می‌دهند. مکانیزم حساسیت تارترازین ناشناخته است، اما به نظر می‌رسد که پادتن ضد حساسیت یا سیستم سنتز پروستاگلاندین در این مکانیسم دخالتی ندارند. تعدادی از مواد آنتی ژنی موجود در رژیم غذایی از طریق دستگاه گوارشی جذب می‌گردند، اما اکثر افراد از طریق یك مکانیسم تنظیم کننده با جلوگیری از بروز واکنش‌های مضر در برابر مواد غذایی و افزودنیهای خوراکی مقاومت ایمیونولوژیکی پیدا می‌کنند. با این حال ظاهراً برخی از افراد نه تنهامقاومت ایمیونولوژیکی پیدا نمی‌کنند، بلکه مستعد ابتلا به بیماریهای آلرژیك گردیده

1. Juhlin
2. Erythrosine
3. Sunset Yellow

و نسبت به مواد رژیمی، واکنش‌های مضری بروز می‌دهند.

تارترازین توسط فلورای روده متابولیزه گردیده و تولید متابولیتهای گوناگونی می‌نماید (شکل ۲۳ـ۲). اخیراً نیز موتاژنی بودن ادرار حیوانات که تارترازین مصرف نموده‌اند، به اثبات رسیده است.

گرچه واکنش‌های نامطلوب تارترازین بیش از سایر رنگهای غذایی گزارش شده است، اما مواد متعدد دیگری از جمله رنگ خوراکی آناتو نیز ممکن است تولید اثرات مضر نماید. در اصل طی یك بررسی، ۲۶ درصد از بیماران مبتلا به کهیر مزمن نسبت به آناتو حساسیت نشان می‌دهند.

ساخارین

این شیرین کننده مصنوعی اولین بار در قرن نوزدهم مورد استفاده قرار گرفت و تحقیقات دقیق و گسترده بر روی این ماده سالها ادامه داشت تا اینکه بالاخره مصرف آن در آمریکا ممنوع گردید. میزان سمیت حاد ساخارین مانند سایر افزودنیهای خوراکی پایین و LD_{50} آن در حیوانات آزمایشگاهی بین ۵ و ۱۷/۷ گرم در کیلوگرم می‌باشد. این ماده متابولیزه نمی‌شود، بنابراین افرادی که داوطلبانه مقادیر قابل ملاحظه‌ای از این ماده را مصرف نمودند، تا چند ماه اثری از بیماری در آنان مشاهده نگردید. دو بررسی اولیه و دراز مدت بی‌خطر بودن این ماده را ثابت می‌نمود. پس از آن دو بررسی دیگر خواص سرطانزای خفیفی را در این ماده نشان داد، اما به دلیل نامناسب بودن شرایط، صحت این بررسیها همواره مورد تردید قرار گرفته است. افزایش مصرف ساخارین و گزارشاتی مبنی بر سرطانزا بودن سایر شیرین کننده‌ها باعث شد تا در این مورد تحقیقات بیشتری انجام گیرد. در یکی از این تحقیقات، ساخارین و سایکلامات به صورت مخلوط با دوز ۲۵۰۰ میلی گرم در کیلوگرم مورد بررسی قرار گرفت که با مشاهده تومورهای مثانه مصرف سایکلامات ممنوع گردید. تحقیقات دیگری نیز صورت گرفت که همگی بی‌نتیجه ماند. تا اینکه یك بررسی گسترده توسط مقامات کانادایی نشان داد که ساخارین در موشها ایجاد تومورهای مثانه می‌نماید، بنابراین در سال ۱۹۹۷ مصرف ساخارین از طرف

مقامات کانادایی و آمریکایی موقتاً قدغن شد. مصرف هر نوع افزودنی خوراکی سرطانزا در حیوانات آزمایشگاهی از جمله ساخارین، در ایالات متحده بر اساس قانون غذا، دارو و مواد آرایشی دلانی[1] ممنوع گردید. این امر با اعتراض عمومی مردم مواجه شد، زیرا ساخارین تنها شیرین کننده مصنوعی تأیید شده‌ای بود که در دسترس افراد مبتلا به دیابت، چاقی مفرط و یاافرادی قرار داشت که به این ترتیب سعی در کاهش مصرف قند داشتند. نتیجه این اعتراضات معوق اعلام نمودن این ممنوعیت جهت به دست آوردن شواهد بیشتری در مورد مضرات ساخارین بود. اکثر تحقیقات اپیدمیولوژیکی هیچ گونه افزایش در تشکیل تومورهای مثانه نشان نمی‌دادند، اما برخی از این بررسیها حاکی از افزایش نامحسوس احتمال بروز تومور مثانه بود. غیرقابل بررسی بودن متابولیسم ساخارین پس از یك تماس محدود رژیمی و داده‌های مربوط به جهش‌زا نبودن آن، نشان می‌داد که ساخارین یك سرطانزای الکتروفیل کلاسیك نیست. بنابراین سرطانزایی ممکن است به دلیل متابولیزه نشدن ترکیب شیمیایی اصلی در اثر نوعی مکانیسم اپی ژنتیك باشد.

وجود ساخارین در رژیم غذایی حیوانات آزمایشگاهی تا میزان ۵ تا ۷/۵ درصد، احتمال تشکیل تومور را به طرز چشمگیری افزایش می‌دهد. بااین وجود امروزه تحقیقات فارماکولوژیك نشان می‌دهد که کلیرانس پلاسمایی ساخارین در تماس با مقادیر بیشتری از این ماده، به حد اشباع رسیده و در بافت‌ها تجمع می‌یابد که میزان این تجمع به مراتب بیشتر از مقدار پیش‌بینی شده‌ای است که از مقایسه خطی داده‌های مربوط به مصرف دوزهای پایین‌تر به دست می‌آید. بنابراین شاید ایجاد چنین تماس شدیدی در حیوانات، که ممکن است در انسانها نوعی تماس طبیعی انسانی به شمار آید، کار درستی نباشد. مسائل مربوط به ساخارین حاکی از جنبه‌های اجتماعی گسترده‌تر آن نسبت به سایر مواد و همچنین تحقیقات علمی وسیع‌تری در زمینه سم‌شناسی این ماده است. علاوه بر نقطه نظرات علمی که از نظر سم‌شناسی در مورد ساخارین وجود

---

1. Delaney Clause of the Food, Drug and Cosmetic Act

بر اساس قانون دلانی، آندسته از افزودنیهای خوراکی که تحت هر شرایطی باعث بروز سرطان در انسانها و حیوانات می گردند، خطرناك بوده و مصرف آنها ممنوع است.

دارد، این ماده جنبه‌های اجتماعی گسترده‌تری را نسبت به سایر مواد شیرین کننده به خود اختصاص می‌دهد. برای قضاوت در مورد ارزش این ماده باید میان مضرات و فواید مصرف آن موازنه و تعادلی برقرار نمود که این مسائل در فصل آخر مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

آلوده کننده‌های غذایی

علاوه بر افزودنیهای خوراکی که عمداً به غذاها افزوده می‌شوند، مواد غذایی ممکن است حاوی آلوده کننده‌ها نیز باشند. این آلوده کننده‌ها ممکن است سموم تولید شده توسط باکتریها یا قارچها، سم ناشی از تجزیه مواد غذایی مانند تولید پیرولیس[1] پس از طبخ غذا یا موادی باشند که نادانسته به غذا افزوده می‌شوند. امروزه ترکیبات سمی و بویژه سرطانزای ناشی از طبخ غذا، مانند ترکیبات موتاژنی Trp1 و Trp2 و همچنین ترکیبات سرطانزای نیتروزوی[2] ناشی از آمینهای رژیمی بسیار مورد توجه قرار می گیرند.

دو نمونه از آلوده کننده‌های غذایی سمی که به طور طبیعی به وجود می آیند، سموم بوتولینوم[3] و آفلاتوکسین[4] می‌باشند. در مورد بوتولیسم[5] در این فصل توضیح مختصری داده می‌شود و جزئیات آن در فصل نهم در مبحث تولیدات طبیعی مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

بوتولیسم

بوتولیسم سندرمی است که از تأثیر سم بوتولینوم تولید شده توسط باکتری کلاستریدیوم بوتولینوم[6] ناشی می‌شود. این باکتری بی‌هوازی ممکن است مواد غذایی کنسرو شده در قوطی یا بطری را آلوده نماید که در این صورت سم بسیار مهلکی تولید می کند که در اثر حرارت خواص سمی خود را از دست می‌دهد.

1. Pyrolysis
2. Nitroso
3. Botulinum
4. Aflatoxin
5. Botolism
6. Clostridium botulinum

آفلاتوکسین

آفلاتوکسین‌ها گروهی از سموم قارچی هستند که توسط کپك آسپرژیلوس فلاووس[1] تولید می‌شوند. این کپك ممکن است بر روی مواد غذایی چون بادام زمینی مرطوب و محصولات انبار شده، بویژه در شرایط گرم و مرطوب رشد نماید که سم ناشی از آن در برخی کشورهای گرمسیری مشکلات بسیاری به بار می‌آورد. فروش محصولات آلوده و فاسد به کشورهایی چون آمریکا و انگلستان که ضوابط سنگینی را در مورد انواع سموم قارچی به مورد اجرا گذارده‌اند، دشوار است. بنابراین محصولات فاسد و آلوده کننده ممکن است به کشورهایی که فقر تولیدی دارند فروخته یا به عنوان اعانه و دستگیری، به قحطی‌زدگان داده شود.

احتمال شیوع تومور در حیواناتی که با مواد غذایی آلوده‌ای مانند بادام زمینی تغذیه می‌شوند بسیار زیاد است. در حقیقت این سموم اولین‌بار در بوقلمونهایی که با خوردن مواد غذایی کپك‌زده در اثر آسیب کبدی می‌مردند، شناسایی گردید. آفلاتوکسین را می‌توان در کره بادام زمینی بویژه هنگامی که بادام زمینی‌های آن با مواد شیمیایی ضدقارچ پرورش داده نشده و در فروشگاههای بهداشتی مواد غذایی با برچسب «طبیعی» بفروش برسند، جست‌وجو نمود. آفلاتوکسین B1 نوعی سم کبدی و یك سرطانزای قوی است که میزان یك بخش در بیلیون (ppb) از آن در رژیم غذایی، جهت ایجاد تومورهای کبدی کافی می‌باشد. در آفریقا میزان آفلاتوکسین در رژیم غذایی در مقایسه با سایر نقاط دنیا بیشتر است (بخش در میلیون (ppm) در مقابل بخش در بیلیون) که این خود بیانگر علت شیوع سرطان در برخی نقاط آفریقاست.

مکانیسم سمیت آفلاتوکسین B1 شامل متابولیسم این ماده به یك ماده شیمیایی حد واسط فعال (یك اپوکسید) است که با پیوند کوالانسی به پروتئین متصل گردیده و بااسیدهای نوکلئیك نیز ایجاد واکنش می‌نماید. این ترکیب شیمیایی حد واسط فعال ممکن است هم در بروز نکروز کبدی و هم در تشکیل تومور کبدی دخالت داشته باشد.

1. Aspergillus flavus

پتاکلوسید[1]

برای شناخت این ماده سرطانزای طبیعی که در جوانه‌های خوراکی نوعی سرخس یافت می‌شود، به فصل نهم این کتاب مراجعه نمایید.

سندرم روغن اسپانیایی

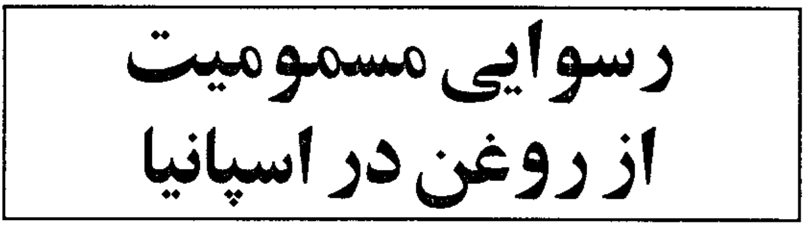
مواد مصنوعی نیز گاهی ممکن است باعث آلودگی غذا شوند. نمونه‌های متعددی از این مواد وجود دارند که پیشتر در فصل پنجم به یك نمونه آن به نام یرقان اپینگ اشاره شده است. اما نمونه جدیدتر و هولناکتر آن آلودگی ناشی از نوعی روغن خوراکی در اسپانیاست.

در ماه مه سال ۱۹۸۱ شیوع غیرعادی نوعی بیماری ریوی در اطراف مادرید گزارش گردید. این سندرم غیرعادی شامل ادم شدید ریوی، که ظرف مدت کوتاهی باعث مرگ بیمار می‌شد و همچنین گزانتوم[2] و ائوزینوفیلی[3] بود. در مجموع بیش از بیست هزار نفر به این سندرم مبتلا شدند که ۳۵۱ مورد آن به مرگ منتهی گردید (شکل ۱-۶). در این مورد به نوعی ماده سمی مشکوك گردیده و در نهایت به رابطه میان بیماری و مصرف روغنهای خوراکی ارزان قیمت پی بردند. با جانشین نمودن روغن زیتون خالص به جای این روغن توسط دولت اسپانیا، تعداد گزارشات ابتلا به این سندرم کاهش یافت. میان مصرف روغن ارزان قیمت، بخصوص روغنهایی که توسط برخی دستفروشان عرضه می‌گردید و افزایش سندرم، رابطه تنگاتنگی وجود دارد.

این بیماری پس از گذراندن یك دوره کمون حداقل یك تا دو هفته‌ای و در برخی موارد بیش از دو هفته، بروز می‌نماید و در یك گزارش وجود نوعی رابطه مسلم دوز-پاسخ نیز ذکر گردیده است. با این وجود، بی تأثیر بودن این روغن در حیوانات آزمایشگاهی و ناشناخته ماندن عامل اصلی ایجاد سندرم موجب شده است که ارتباط میان مصرف روغن و بروز سندرم تصادفی تلقی گردد. این سندرم دارای یك مرحله حاد و یك مرحله مزمن است که مرحله حاد آن اساساً نوعی ادم بینابینی ریوی است و مرحله مزمن، صرفاً عصبی-

1. Ptaquiloside
2. Exanthema
3. Eosinophilia

ماهیچه‌ای است که به صورت آتروفی ماهیچه‌ای، آسیب‌های پوستی و کاهش وزن بروز می‌نماید. واسکولیت که بر عروق خونی تأثیر می گذارد نیز در مرحله دوم این سندرم دیده می‌شود. این روغن سمی، روغن دانه خردل است که چون در اسپانیا طبق قانونِ مصرف خوراکی آن ممنوع شده بود، باافزودن آنیلین ماهیت آن را تغییر می‌دادند. اما این روغن پس از تصفیه به‌عنوان روغن مناسب جهت مصرف خوراکی راهی بازار می گردید. روغن تصفیه شده پیش از ورود به بازار مورد آزمایش قرار گرفته و هیچ گونه اثر سمی در آن مشاهده نشده بود، بنابراین به نظر می‌رسد که بخش خاصی از روغن که ایجاد سندرم می کند، به شیوه دیگری تصفیه شده است و یا این تفاوت از مسائل دیگری ناشی می‌شود. این روغن ممکن است در برخی موارد در اثر مخلوط شدن با سایر روغنها آلوده شده باشد که تشخیص مواد سمی موجود در این روغنها امری غیر ممکن است. عدم شناخت مکانیسم بروز این فاجعه مهم در سلامت عمومی، مشکلات بررسی مسائل مربوط به مواد غذایی و افزودنیها را افزایش می‌دهد. به‌وجود آوردن این گونه مشکلات معمولاً ناشی از عواملی است که از حیطه کنترل سم‌شناس خارج است. در این مورد، مشکل فراهم کردن نمونه‌هایی از روغن ایجاد کننده سندرم و حیوان آزمایشگاهی، تحقیقات را مختل نموده است.


رسوایی مسمومیت
از روغن در اسپانیا

شکل ۱ـ۶.
سر فصلی که در اسپانیا وقوع فاجعه ناشی از مصرف روغن دانه خردل آلوده به آنیلین را به جای روغن زیتون در سال ۱۹۸۱ گزارش می‌دهد. (روزنامه Sunday times، ۲۳ اوت ۱۹۸۱)

این فاجعه نشان می‌دهد که چگونه تعداد زیادی از افراد جامعه ممکن است با مصرف مواد غذایی تحت تأثیر یك آلوده کننده سمی قرار گیرند. یك واکنش سمی شدید نسبت به نوعی افزودنی خوراکی ناشناخته ممکن است پیش از شناسایی، افراد زیادی را تحت تأثیر خود قرار دهد.

پرسش‌ها

۱ـ موارد سم‌شناسی هر یك از مواد زیر را به اختصار توضیح دهید:

الف ـ آفلاتوکسین

ب ـ پتاکلوسید

ج ـ سم بوتولینوم

۲ـ در تعیین میزان سلامتی افزودنیهای خوراکی با چه مشکلاتی مواجه هستیم؟ بااستفاده از مبحث ساخارین توضیح دهید.

فهرست منابع

Ballantyne, B., Marrs, T. and Turner, P. (1993) (Eds) **General and Applied Toxicology**, Basingstoke, UK: Macmillan.

Conning, D. M. (1993) Toxicology of Food and Food Additives, In: **General and Applied Toxicology**, Ballantyne, B., Marrs, T. and Turner, P. (Eds), Basingstoke, Uk: Macmillan.

Hanssen, M. and Marsden, J. (1984) **E for Additives**, Wellingborough: Thorsons.

Juhlin, L. (1983) Intolerance to food and drug additives, in **Allergic Reactions to Drugs**, de Week, A. L. and Bundgaard, H. (Eds) Berlin: Springer Verlag.

Lin, J-K. and Ho, Y-S. (1994) Hepatotoxic Actions of Dietary Amines. **Toxicology and Ecotoxicology News**, 1, 82-87.

Miller, K. and Nicklin, S. (1984) Adverse reactions to food additives and colours, in **Developments in Food Colours**, Vol. 2, Walford, J. (Ed.), Amsterdam: Elsevier Applied Science.

Miller, S. A. (1991) Food Additives and Cotaminants, in **Cassarett and Doull's Toxicology**, Amdur, M. O., Doull, J. and Klaaseen, C. (Eds) 4th edition, New York: Pergamon Press.

NAS (1978) Saccharin: Technical Assesment of Risks and Benefits, Report No. 1, Washington, DC: Committee for a Study on Saccharin and Food Safety Policy.

Rechcigl, M. (Ed.) (1983) **Handbook of Naturally Occurring Food Toxicants**, Boca Raton: CRC Press.

World Health Organisation (1984) Toxic Oil Syndrome, Report on a WHO Meeting, Madrid 1983, Copenhagen: WHO.

فصل هفتم

آفت کشها

مقدمه

آفت کشها موادی هستند که جهت مسموم نمودن گروه معینی از موجودات زنده طراحی و تهیه شده‌اند. گرچه سمیت این مواد انتخابی و مربوط به گونه خاصی از جانداران است، اما معمولاً در سایر گونه‌ها نیز مسمومیتهای خفیف ایجاد می کنند. این مواد علاوه بر چگونگی عملکردشان به دو دلیل دیگر مورد توجه سم‌شناسان قرار می گیرند:

(۱) تماس حاد یا مزمن بااین مواد ممکن است در انسانها نیز تولید مسمومیت نمایند.

(۲) علاوه بر موجودات مورد نظر، برخی از دیگر موجودات زنده موجود در محیط را نیز مسموم می کنند. راشل کارسون در سال ۱۹۶۳ در کتاب خود به نام بهار خاموش، مورد دوم را مدنظر قرار داده است.

از زمانی که استفاده از آفت کشها رواج یافته است، تماس اتفاقی انسانها با این مواد افراد بسیاری را دچار مسمومیت نموده و گاهی نیز طی یك تماس واحد باعث مرگ آنان گردیده است. بسیاری از این موارد در اثر آلودگی سهوی مواد غذایی با آفت کشها یا استفاده نابجا از آنها به وجود می آید (جدول ۱ـ۷). به عنوان مثال استفاده از قارچ کشهای جیوه‌دار آلی هنگام

پرورش دانه‌های گندمی که به مصرف تغذیه حیوانات می‌رسیدند، منجر به مسمومیت عده کثیری از افراد گردید. مسمومیتهای شغلی در کشاورزان نیز از آلودگی اتفاقی یا مصرف نابجای این مواد ناشی می‌شود. مصرف بی‌محابای آفت کشها، مثلاً اسپری نمودن این مواد بدون استفاده از وسایل حفاظتی مناسب، ممکن است موجب تماس فرد با این مواد گردد.

جدول ۱ـ۷. مسمومیت گروهی ناشی از آفت کشها

آفت کش موردنظر	ماده آلوده شده	تعداد مسموم شده	تعداد (تلفات)	محل
اندرین	آرد	۱۵۹	(۰)	ویلز
اندرین	آرد	۶۹۱	(۲۴)	قطر
پاراتیون	آرد	۶۰۰	(۸۸)	کلمبیا
پاراتیون	شکر	۳۰۰	(۱۷)	مکزیك
هگزاکلروبنزن	دانه گندم	۳۰۰۰<	(۳ـ۱۱٪)	ترکیه
جیوه آلی	دانه گندم	۳۲۱	(۳۵)	عراق
پنتاکلروفنل	تخم کتان	۲۰	(۲)	ایالات متحده آمریکا

علی‌رغم توسعه تکنیك‌های پیشرفته تحلیلی در تسهیل تشخیص رسوبات، شناسایی سمیت مزمن ناشی از آفت کشهای موجود در محیط هنوز امری دشوار است. این تکنیك‌های پیشرفته نشان می‌دهند که در کشورهای غربی اکثر افراد به واقع در معرض آفت کشهای بخصوصی قرار گرفته و در بسیاری موارد دچار آلودگی گردیده‌اند. با این وجود آفت کشها سهم بسیار مهمی از جامعه، بویژه در زمینه اقتصاد کشاورزی را به خود اختصاص داده و گرچه در برخی موارد مصرف آنها تقلیل یافته است، اما با توجه به ارزیابیهای مربوط به سود و زیان استفاده از این مواد، قطع کامل مصرف آنها، بعید به نظر می‌رسد.

آفت کشها، بسته به گونه جاندار موردنظر، به گروههای متعددی مانند حشره کشها، قارچ کشها، علف کشها و جونده کشها تقسیم می‌شوند. آن دسته از آفت کشها که به منظور خاصی طرح‌ریزی شده‌اند، معمولاً ویژگی معینی از موجود زنده مانند ویژگی‌های متابولیکی، بیولوژیکی و غیره را تحت تأثیر خود قرار می‌دهند. اما متأسفانه این ویژگیها

معمولاً خاص گونه مورد نظر نبوده و در نتیجه گونه‌های مشابه نیز تحت تأثیر این مواد قرار می گیرند. نمونه ساده‌ای از سمیت انتخابی آفت کشها، کاربرد جونده کش وارفارین است که با توجه به فقدان سیستم تهوع در موشها طرح ریزی شده است، به این ترتیب که این سم پس از خورده شدن به دلیل عدم وجود سیستم تهوع، قابل خروج از بدن موشها نبوده و منجر به مرگ آنها می شود.

سایر آفت کشها تفاوتهای بیوشیمیایی پیچیده‌ای با یکدیگر دارند. به عنوان مثال در پستانداران حشره کش مالاتیون به واسطه هیدرولیز متابولیزه گردیده و تولید متابولیت اسیدی می نماید که بسرعت دفع می گردد (شکل ۲۰-۲). اما در حشرات مسیر متابولیکی معمول، اکسیداسیون و تولید مالاکسون است که با مهار کلین استراز خواص سمی پیدا می کند. گرچه آفت کشها ممکن است از دیدگاه عموم، همه به یك اندازه برای انسان خطرساز باشند، اما میزان تأثیر این مواد بر محیط و همچنین میزان سمیت آنها در پستانداران و سایر جانداران حیات وحش به یك اندازه نیست.

برخی از مهمترین انواع آفت کشها به قرار زیر است:

حشره کشها: شامل ترکیبات اورگانوفسفره، کاربامات و اورگانوکلرین و تولیدات طبیعی مانند پیرترینها[1].

علف کشها: شامل ترکیبات کلروفنوکسی، دی نیتروفنلها، بای پریدیلها[2]، کرباماتها، تری یازین‌ها[3]، اوره‌های مصنوعی[4] و آمیدهای آروماتیك.

قارچ کشها: شامل ترکیبات آلکیل جیوه، هیدروکربونهای کلردار، دی آلکیل دی تیوکارباماتها[5] و ترکیبات اورگانوتین.

جونده کشها: شامل گروههای غیرآلی، تولیدات طبیعی، آلیفاتیکهای فلوئوردار[6] و

1. Pyrethrins
2. Bipyridyls
3. Triazines
4. Substituted ureas
5. Dialkyldithiocarbamates
6. Fluorinated aliphatics

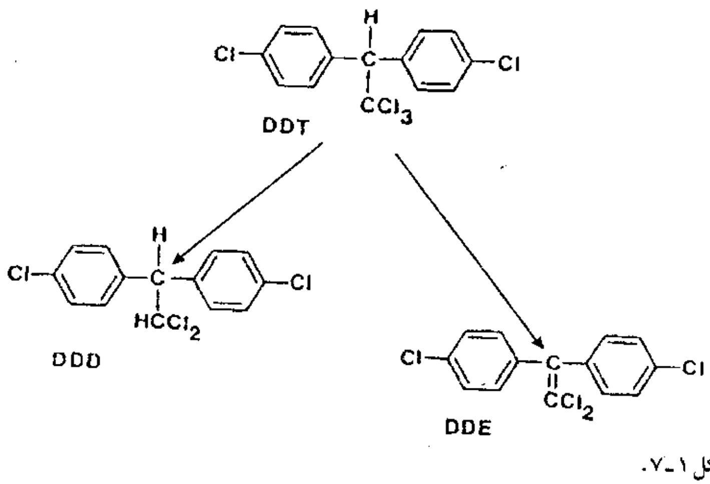
آلفا ـ نفتیل تیوره[1].

از لیست فوق چنین برمی آید که آفت کشها شامل میزان وسیعی از انواع گوناگون ترکیبات شیمیایی با نحوه عملکرد کاملاً متفاوت می‌باشند. با این حال سمیت این مواد در انسانها و سایر پستانداران ممکن است ناشی از مکانیسمی غیر از مکانیسم موردنظر در جانداران هدف باشد.

حال به بررسی برخی از آفت کشهای مهم از دیدگاه سم‌شناسی می‌پردازیم.

د.د.ت

به جرأت می توان گفت که د.د.ت معروف‌ترین حشره کش اورگانوکلرین است (دی کلرو دی فنیل ـ تری کلرواتان، شکل ۱ـ۷). این ماده در سال ۱۹۴۵ جهت کنترل پشه‌های مالاریا وارد بازار گردیده و به عنوان عاملی مهم در کاهش مالاریا پس از جنگ دوم



شکل ۱ـ۷.

دو مسیر متابولیسم حشره کش دی کلرو ـ دی فنیل ـ تری کلرو اتان (DDT)

جهانی، بسیار مؤثر واقع شد.

د.د.ت نوعی سم تماسی است که آسیب بسیار شدیدی بر سیستم عصبی

1. α - Naphthylthiourea

حشرات وارد می‌سازد، اما برای انسان خطری ایجاد نمی کند. دوز حداقل ۱۰ میلی گرم در کیلوگرم از این ماده لازم است تا در انسان تولید اثرات سمی نماید و علاوه‌بر این تاکنون هیچ مورد مرگ ناشی از آن گزارش نشده است. حتی افرادی که داوطلبانه ۰/۵ میلی گرم در کیلوگرم (۳۵ میلی گرم) از این ماده را روزانه و به مدت یك سال دریافت می‌نمودند نیز هیچ‌گونه علایمی دال بر مسمومیت، بروز نمی‌دادند. گرچه برخی از گزارشات حاکی از وجود نوعی ارتباط میان بیماریهای مزمن و د.د.ت می‌باشد، اما هیچ‌گونه رابطه منطقی میان این دو پیدا نشده است و سایر گزارشات نیز مبنی بر عدم وجود چنین ارتباطی است. اما به هرحال مصرف دوز بالایی از این ماده منجر به لرز، تحریك‌پذیری شدید، تشنج، مور مور شدن، حساسیت و گیجی می گردد. طبق گزارشات، یك بار مصرف دوز بالایی از د.د.ت در حیوانات آزمایشگاهی، ایجاد آسیب کبدی نموده و تماس مزمن با این ماده نیز باعث تغییرات هیپرتروفی کبد و سایر تغییرات بافت‌شناسی در آن می گردد. به نظر می‌رسد که اثرات سمی د.د.ت در پستانداران نیز مانند حشرات بیشتر بر روی سیستم عصبی است. مکانیسم اثر این ماده ناشناخته است، اما ظاهراً نخستین مکان اثر آن فیبرهای عصبی حسی ـ حرکتی و نهایتاً کورتکس حرکتی می‌باشد. د.د.ت احتمالاً با دخالت در متابولیسم تأمین انرژی مورد نیاز جهت انتقال یونهای پتاسیم و سدیم، انتقال این یونها را از خلال غشای سلولهای عصبی دچار اختلال می‌سازد.

د.د.ت دارای ساختار شیمیایی مقاوم، نامحلول در آب و محلول در چربی بدن است و به همین دلیل در سیستم‌های بیولوژیکی و محیطی پایداری زیادی از خود نشان می دهد (جدول ۲ـ۷). جذب پوستی د.د.ت بدشواری صورت می گیرد و مسیرهای متعددی جهت متابولیسم این ماده در حیوانات وجود دارد (شکل ۱ـ۷)، اما متابولیت DDE نسبت به ترکیب اولیه آن (DDT) پایدارتر است (جدول ۲ـ۷). متابولیتهای دیگری از قبیل مشتقات اسیدی وجود دارند که حلالیت آنها در آب بیشتر است، اما سرعت تبدیل د.د.ت به این متابولیتها بسیار کند است و به همین دلیل این متابولیتها در مسیرهای اصلی متابولیسم شرکت ندارند. تجزیه میکروبی و محیطی نیز ممکن است متابولیتهای دیگری ایجاد نماید.

جدول ۲ـ۷. پایداری حشره‌کش د.د.ت و متابولیتهای آن.

ترکیب	نیمه‌عمر در کبوتر (روز)	نیمه‌عمر در خاك (سال)
ددت	۲۸	۲/۵ـ۵
ددد	۲۳	
ددا	۲۵۰	

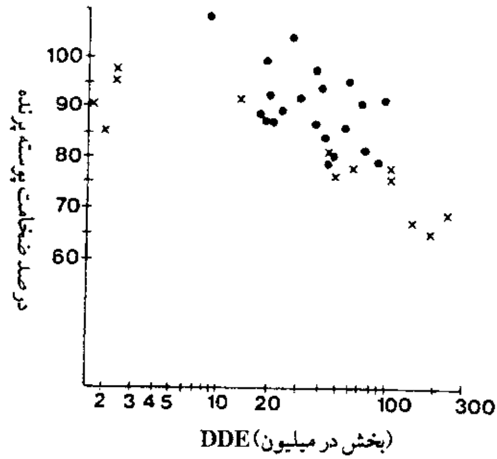
پایداری د.د.ت موجب شده است که از زمان کاربرد این ماده، میزان آن در محیط افزایش قابل ملاحظه‌ای داشته باشد. علاوه‌بر این تجمع د.د.ت در برخی از موجودات زنده‌ای که در معرض آن قرار می‌گیرند، موجب افزایش این ماده در رده‌های بالاتر چرخه غذایی می‌گردد (رجوع به فصل ۸). به عنوان مثال موجودات کوچکی چون پلانکتون یا دافنیا، د.د.ت را به طریقه غیرفعال یا از طریق سیستم فیلتری تغذیه از آب رودخانه‌ها یا دریاچه‌ها جذب نموده و به این ترتیب د.د.ت وارد چربی بدن آنها می‌شود. غلظت این ماده در بافتهای بدن این موجودات چندصد یا چند هزار برابر بیشتر از غلظت آن در آب اطراف آنهاست. بنابراین حشرات یا ماهیهای کوچك با خوردن این موجودات کوچك، د.د.ت را به بافت چربی خود انتقال می‌دهند (جدول ۳ـ۷). این موجودات کوچك نیز به نوبه خود توسط موجودات بزرگتر خورده می‌شوند و به این ترتیب این ارتباط تا بزرگترین موجود چرخه غذایی ادامه می‌یابد. از آنجا که د.د.ت محلول در چربی است، در بدن موجود باقی می‌ماند تا اینکه در نهایت به بدن صیاد یا موجودی که در بالاترین نقطه زنجیره غذایی قرار دارد، انتقال یابد. این صیاد نهایی ممکن است انسان باشد. بنابراین غلظت د.د.ت در موجودات بالاترین نقطه زنجیره غذایی، به دلیل نوعی روند مداوم تقویت و افزایش، علی‌رغم غلظت اولیه ناچیز این ماده در آب، نسبتاً زیاد خواهد بود. مثال زیر این مسأله را روشن‌تر می‌سازد: در یکی از مناطق کالیفرنیا پلانکتونهایی را یافتند که ۴ بخش در میلیون (ppm) د.د.ت داشتند، در حالی که ماهیهای خاردار همین منطقه دارای ۱۳۸ بخش در میلیون و مرغابیهایی که از این ماهیها تغذیه می‌کردند دارای ۱۵۰۰ بخش در میلیون د.د.ت بودند. بنابراین غلظت

به ظاهر ناچیزی از د.د.ت در دریاچه یا رودخانه یا در پایین‌ترین نقطه زنجیره غذایی ممکن است در بالاترین نقطه همین زنجیره از نظر بیولوژیکی افزایش قابل ملاحظه‌ای داشته باشد. تجمعات سمی د.د.ت در بدن پرندگان و ماهیها بویژه بر تخم‌گذاری این موجودات تأثیر می‌گذارد. برای نمونه می‌توان به ارتباط میان تجمع DDE در بدن پرندگان شکاری مانند باز و میزان ضخامت پوسته تخم این پرنده اشاره نمود (شکل ۲ـ۷).

در انسان نیز مانند سایر موجوداتی که در معرض د.د.ت قرار می‌گیرند، این ماده در چربی بدن تجمع می‌یابد. غلظت د.د.ت در چربی متناسب با میزان جذب آن و رسیدن به پلاتویی با نیمه عمر حدود ۶ ماه است. در سال ۱۹۶۹ در آمریکا میزان جذب این ماده در انسان حدود ۳۵ میلی‌گرم در سال تخمین زده شد، اما میزان آن در غذا و در چربی انسانی رو به کاهش است. میزان جذب قابل قبول د.د.ت در انسانها براساس تخمین سازمان FAO/WHO، به ۲۵۵ میلی‌گرم در سال می‌رسد. د.د.ت به دو طریق وارد بدن می‌شود. یکی از طریق خوردن غذاهایی با منشأ حیوانی است که خود حیوان یا سایر موجودات پایین‌تر از او در زنجیره غذایی، به نحوی با د.د.ت تماس پیدا کرده‌اند و دیگری مصرف سبزیجات و میوه‌هایی است که به شیوه اسپری یا به طرق دیگر آلوده گردیده‌اند.

جدول ۳ـ۷. نمونه‌ای از یك زنجیره غذایی.

موجود زنده	رده غذایی موجودات در زنجیره
کاجها	تولیدکنندگان اول
شته‌ها	گیاهخواران دوم
عنکبوتها	حشره‌خواران سوم
پرندگان کوچك و چکاوکها	حشره‌خواران چهارم
بازها ـ شاهینها	گوشتخواران پنجم



شکل ۲ـ۷.
رابطه میان ضخامت پوسته تخم‌پرندگان و رسوبات ناشی از DDE، متابولیت DDT برخی از این اطلاعات از تخم بازها که در سال ۱۹۷۰ در اتیاکای (Ithaca) نیویورك جمع‌آوری شده(●) و برخی نیز به واسطه تحریك تجربی ناشی از رژیم DDE (×) به دست آمده است. اطلاعات مذکور ضخامت و محکمی متوسط تخمها را به صورت درصد کنترل ضخامت تخمهای جمع‌آوری شده پیش از مصرف DDT ارایه می‌دهند.

اما د.د.ت موجود در چربی ظاهراً برای حیوانات خطرناك نیست، و میان حضور این ماده در بافت چربی و علایم مسمومیت هیچ گونه ارتباطی وجود ندارد. بروز اثرات سمی شدیدتر با مقدار د.د.ت موجود در گردش خون، بویژه در مغز ارتباط می‌یابد. بنابراین چنانچه میزان چربی بدن کاهش یابد، غلظت این ماده در خون افزایش خواهد یافت. تجربیات آزمایشگاهی با موشها نشان داده است که افزایش این ماده در خون می‌تواند ایجاد مسمومیت نماید. با وجود اینکه د.د.ت دیگر مورد استفاده قرار نمی‌گیرد، اما اخیراً غلظت بالایی از آن را در بدن خفاشهای آمریکای جنوبی یافته‌اند. غلظت بالای د.د.ت در بدن این خفاش‌ها احتمالاً به دلیل تغذیه آنها از حشراتی است که با رسوبات د.د.ت باقیمانده در محیط یا در زنجیره غذایی تماس پیدا کرده‌اند. این مسأله در گونه بخصوصی از خفاشها ایجاد مشکل می‌نماید، به این ترتیب که د.د.ت از طریق شیر وارد بدن خفاشهای کوچك شده و در بافت چربی تجمع می‌یابد. هنگامیکه مهاجرت دسته‌جمعی خفاشها به مناطق دوردست آغاز می‌شود، چربی بدن آنها به مرور به مصرف سوخت و ساز بدن رسیده

و در نتیجه میزان د.د.ت موجود در خون بتدریج افزایش می‌یابد تا اینکه در نهایت منجر به مسمومیت و مرگ آنها می‌شود.

شیر انسان نیز ممکن است حاوی د.د.ت باشد و مانند سایر زنجیره‌های غذایی غلظت آن در بالای زنجیره افزایش یابد. به‌عنوان مثال، شیر مادرانی که روزانه ۰/۰۰۰۵ میلی گرم در کیلو گرم د.د.ت وارد بدنشان می‌شود، حاوی ۰/۰۸ بخش در میلیون از این ماده است و این در حالی است که نوزادان از شیر مادران خود روزانه ۰/۰۱۱۲ میلی گرم در کیلو گرم، یعنی حدود ۲۰ برابر بیشتر از مادران خود، د.د.ت دریافت می کنند.

گرچه طبق برخی شواهد موجود، د.د.ت در موشها سرطانزا تشخیص داده شده است، اما هیچ مدرکی دال بر مسمومیت شدید ناشی از تماس مزمن با این ماده در انسانها وجود ندارد. بنابراین تماس مکرر با مقادیر ناچیز د.د.ت ممکن است مشکلات درازمدتی را به همراه داشته باشد. تماس مزمن با این ماده موجب القای آنزیمهای میکروزومی دخیل در متابولیسم ترکیبات خارجی می گردد. علاوه‌بر این آنزیمهای میکروزومی باعث متابولیزه شدن برخی از هورمونها نیز می‌شوند، که احتمالاً ایجاد عدم توازن هورمونی در پرندگان هم از این امر ناشی می‌شود.

بیشتر حشره کشهای اورگانو کلرین[1] مانند هپتاکلر[2]، گاما-HCH[3]، دلدرین[4]، آلدرین[5] که مانند د.د.ت دارای ساختار شیمیایی مقاومی هستند، مشکلات مشابهی به‌بار می آورند.

ترکیبات اورگانو فسفره[6]

اخیراً مصرف حشره کشهای اورگانو کلرین به دلیل پایداری و ترس از اثرات درازمدت آنها کاهش یافته است. عدم مصرف د.د.ت بیشتر به دلیل بازتاب محیطی آن بر

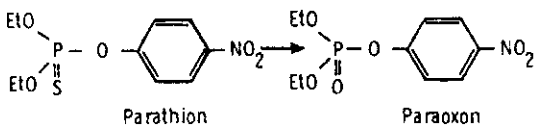
1. Organochlorine
2. Heptachlor
3. Gamma-HCH
4. Dieldrin
5. Aldrin
6. Organophosphorus

حیات وحش بود تا سمیت ظاهراً ناچیز آن بر انسان. ترکیبات اورگانوفسفره که جایگزین حشره کشهای اورگانوکلرین گردیدند، گرچه دارای پایداری کمتری بودند، اما میزان سمیت آنها در پستانداران بیشتر و شاید صد برابر ترکیبات اورگانوکلرین بود. به عنوان مثال ترکیبات اورگانوفسفره علت اصلی مسمومیت کارگران کشاورز در کالیفرنیا می‌باشد.

امروزه ترکیبات اورگانوفسفرهٔ بسیاری با نحوه عملکرد یکسان و سمزایی مشابه وجود دارند که به عنوان حشره کش به کار می‌روند. همان‌طور که قبلاً اشاره شد، ترکیبات اورگانوفسفره سمی‌تر هستند و بیشتر از آفت کشهای نوع اورگانوکلرین باعث بیماری یا مرگ انسانها می‌شوند. پاراتیون که اولین بار در سال ۱۹۴۴ (شکل ۳ـ۷) ساخته شد، یکی از پرمصرف‌ترین حشره کشهای اورگانوفسفره بود که برخی از مهمترین مسمومیتهای گروهی به ثبت رسیده (جدول ۱ـ۷) و احتمالاً بسیاری از مسمومیتهای انفرادی را به آن نسبت می‌دهند. پاراتیون در پستانداران مسمومیتهای شدیدی ایجاد می‌کند و به همین دلیل در موارد خاص ترکیبات اورگانوفسفره‌ای با سمیت کمتر را جایگزین پاراتیون می‌نمایند. یکی از این نوع حشره کشها، مالاتیون است (شکل ۲۰ـ۲) که به دلیل تفاوت شیوه متابولیسم آن در حشرات و پستانداران، دارای دامنه تأثیر محدودتری نسبت به پاراتیون می‌باشد. اما به‌هرحال اثر ترکیبات اورگانوفسفره از نظر کیفی مشابه یکدیگرند، به طوری که این ترکیبات را می‌توان یکجا مورد بررسی قرار داد.

مسمومیت با ترکیبات اورگانوفسفره، نمونه‌ای از یك اثر فارماکولوژیکی اغراق‌آمیز است تا یك تأثیر سمی مستقیم. مسمومیت ناشی از این ترکیبات ممکن است بر اثر تماس واحد یا تماس مکرر به صورت حاد یا مزمن بروز نماید. این مسمومیت از مهار آنزیمهای کلین استراز، بویژه استیل کلین استراز، توسط ترکیب اورگانوفسفات ناشی می‌شود. این آنزیم عهده‌دار هیدرولیز استیل کولین به کولین و استات (شکل ۴ـ۷) می‌باشد که این عمل خود موجب توقف کامل فعالیت استیل کولین به عنوان انتقال دهنده شیمیایی پیامهای عصبی درپایانه‌های عصبی سیناپسها می‌گردد. مهار کلین استراز توسط ترکیبات اورگانوفسفره، باعث تشکیل استیل کولین و متعاقباً تحریك شدید اعصاب می‌گردد. واکنش مهار کولین استراز، بسته به نوع ترکیب اورگانوفسفره ممکن است برگشت‌پذیر یا

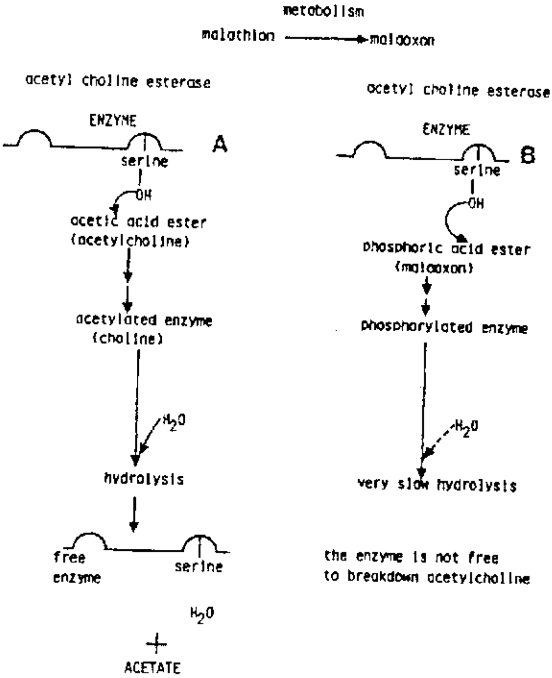
غیر قابل بر گشت باشد. تفاوت نوع استیل کولین استراز در بافتهای مختلف بدن مانند پلاسما و اعصاب موجب تفاوت در شیوه مهار آنها توسط ترکیبات اورگانوفسفره می گردد. مهار کلِ استیل کلین استرازِ موجود در بدن، دارای درجاتی است که در پستانداران، مهار آن تا ۵۰٪، موجب بروز اثرات سمی و تا ۸۰ الی ۹۰ درصد، منجر به مرگ می‌شود. نوع مکانیزم سمیت ترکیبات اورگانو فسفره بستگی به میزان شباهت آنها به سوبستراهای طبیعی استیل کولین دارد (شکل ۴ـ۷). بنابراین ترکیب اورگانوفسفره همچنین می تواند برای آنزیم در حکم یك سوبسترا باشد. ماده حاصله بر خلاف استیل کولین، اتصال خود را با جایگاه فعال آنزیم حفظ نموده و کمپلکس به دست آمده، در صورت هیدرولیز شدن، به آهستگی هیدرولیز می گردد. اما چنانچه ترکیبات اورگانوفسفره باعث مهار غیر قابل بر گشت آنزیمها گردند، این آنزیمها باید دوباره ساخته شوند.



شکل ۳ـ۷.
متابولیسم اکسیداتیو حشره کش پاراتیون

مالاتیون خود سوبسترای کولین استراز نمی‌باشد، بلکه این ماده باید ابتدا بر اثر متابولیسم به مالاکسون تبدیل شود. متابولیسم مالاتیون در حشرات سریعاً انجام می‌پذیرد اما در پستانداران مسیر هیدرولیز ارجح تر از مسیر متابولیسم بوده و موجب دفع سریع دی اسید از بدن می گردد (شکل ۲۰ـ۲). تفاوت مسیر واکنش در حشرات و پستانداران اساس مسمومیت انتخابی به شمار می آید.

اثرات سمی ترکیبات اورگانوفسفروس صرفاً موجب تحریك شدید کولی نرژیك و مرگ ناشی از فلج عصبی ـ عضلانی و افسردگی سیستم اعصاب مرکزی، می گردد. برخی از ترکیبات اورگانوفسفروس ممکن است به اعصاب محیطی نیز صدمه بزنند، اما این اثر تأخیریِ سمی بر روی اعصاب، ظاهراً از مکانیسم دیگری ناشی می شود.

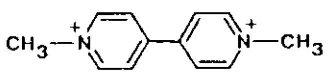


شکل ۴ـ۷.
مکانیزمهای هیدرولیز استیل کولین توسط استیل کولین استراز (A) و تداخل مالاکسون، متابولیت مالاتیون، با آنزیم (B).

پاراکوآت

میان نمونه‌هایی از آفت کشها که تاکنون به آنها اشاره شده است، گروهی از حشره کشها هستند که از نظر ایجاد مسمومیت در انسان و در محیط احتمالاً نسبت به سایر آفت کشها از اهمیت بیشتری برخوردار می‌باشند. در این مبحث به بررسی علف کش بخصوصی می‌پردازیم که از نظر سم‌شناسی انسانی کاملاً شناخته شده و حایز اهمیت است. این علف کش، پاراکوآت نام دارد (شکل ۵ـ۷) که طی ۲۰ سالی که مورد استفاده قرار گرفته است، صدها مورد از مسمومیت‌های مرگ‌زای انسانی را به دنبال داشته است. اما مسمومیت ناشی از این ماده برخلاف ترکیبات اورگانوفسفره بر اثر آلودگی سهوی مواد غذایی نبوده و همچنین مانند ترکیبات اورگانوکلرین، ناشی از تماس شدید محیطی نمی‌باشد. مسمومیت با پاراکوآت اغلب بر اثر مصرف عمدی این ماده به صورت خوراکی و به منظور خودکشی یا

قتل بوده و در موارد معدودی نیز ناشی از مصرف سهوی آن است. پاراکوآت یك علف کش تماسی است که با خاك نیز پیوند محکمی برقرار می کند و به همین دلیل حتی پس از پاشیده شدن بر روی گیاهان، حفظ این پیوند مانع ایجاد اثرات محیطی پاراکوآت بر سایر گیاهان یا حیوانات می گردد. پاراکوآت با دخالت در عمل فتوسنتز موجب از بین رفتن گیاهان می شود و سمیت این ماده در حیوانات ممکن است از نظر بیوشیمیایی دارای عملکرد نسبتاً یکسانی باشد. مصرف خوراکی پاراکوآت در انسانها معمولاً منجر به مرگ می‌شود، اما حتی اگر باعث مرگ نشود، به کلیه‌ها و ریه‌ها آسیب شدیدی وارد می نماید. ریه عضو هدف پاراکوآت است چرا که این عضو پاراکوآت را به طور انتخابی جمع آوری می نماید تا اینکه غلظت این ماده در سلول‌های آلوئولی گونه I و II به حدی می‌رسد که در این سلولها اثرات سمی ایجاد می کند. غلظت پاراکوآت در ریه‌ها چندبرابر غلظت آن در پلاسما است. این ماده در ریه‌ها تجمع یافته و همانجا باقی می‌ماند حتی اگر غلظت آن در پلاسما کاهش یابد. جذب اختصاصی پاراکوآت توسط ریه‌ها به دلیل شباهت ساختاری آن با دی آمینها و پلی آمینهایی از قبیل پوترسین[1]، اسپرمین[2] و اسپرمیدین[3] (شکل ۵ـ۷) است. وجود دو مولکول نیتروژن با فاصله بین مولکولی معین در پاراکوآت، موجب می‌شود که این ماده، بر خلاف علف کش پاراکوآت، بتواند توسط یك سیستم انتقال فعال انتخابی که پلی آمینها سوبسترای طبیعی آن هستند، جذب ریه‌ها گردد. به جز ریه‌ها، تنها عضو واجد سیستم جذب پلی آمینها، مغز است که ظاهراً قادر به جذب پاراکوآت نمی باشد.


A

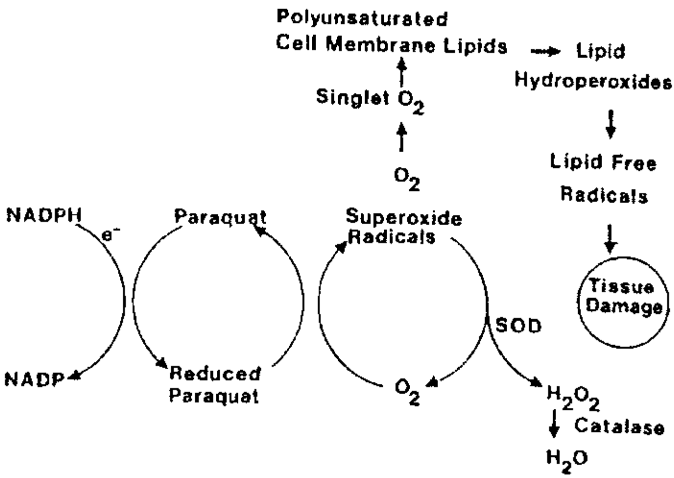
$H_2N-(CH_2)_4-NH_2$ B

$H_2N(CH_2)_3NH(CH_2)_4NH_2$ C

شکل ۵ـ۷.
ساختمان علف کش پاراکوآت(A)، و پلی آمینهای پوترسین (B) و اسپرمین (C)

1. Putrescine
2. Spermine
3. Spermidine

ظاهراً مسمومیت با پاراکوآت از طریق فرم رادیکال آزاد آن صورت می گیرد. این رادیکال آزاد، پایدار بوده و به شیوه احیا تك الکترونی توسط آنزیم NADPH به تولید سوپر اکسید ادامه می دهد. سوپر اکسیدها ممکن است موجب ساخته شدن پر اکسید هیدروژن و رادیکالهای هیدروکسیل شوند. رادیکالهای هیدروکسیل بسیار فعال هستند و ممکن است موجب پروکسیداسیون چربیها و متعاقباً ضایعات متابولیکی شدیدتری شوند. حضور اکسیژن در ریه‌ها مسلماً عامل مهمی در پاتوژنز (بیماریزایی) آسیب‌های ریوی به شمار می آید. مسمومیت ریوی مستقیماً از توزیع پاراکوآت به طریقه جذب فعال بداخل سلولهای ریه و افزایش غلظت بالا و سمی آن در ریه‌ها، ناشی می شود.



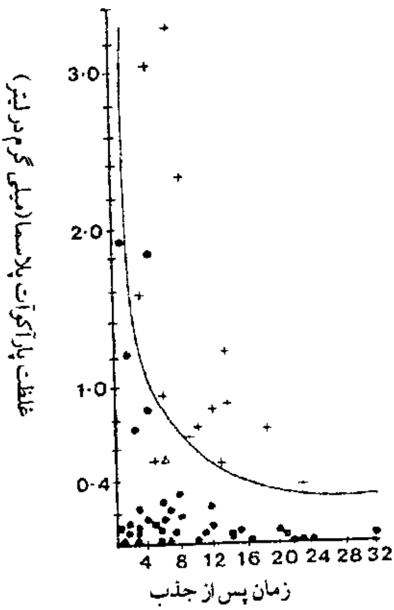
شکل ۶-۷.
مکانیزم پیشنهادی مسمومیت ریه‌ها توسط پاراکوآت. SOD در مکانیزم فوق یك آنزیم دیسموتاز سوپراکسید است.

پاراکوآت موجب فیبروز پیشرفته ریه‌ها گردیده و به کلیه‌ها نیز آسیب می رساند. این ماده پس از جذب، دیگر پادزهر و درمانی ندارد. تنها شیوه‌های رایج درمان، یکی ممانعت از جذب این ماده از طریق مصرف خوراکی موادی چون فولرز ارت[1] است که باعث جذب سطحی پاراکوآت

1. Fullers Earth

می‌شود و شیوه دیگر همودیالیز یا هموپرفیوژن[1] و پاکسازی پاراکوآت از خون است. اما چنانچه پاراکوآت در ریه‌ها تجمع یابد، هیچ گونه شیوه درمان مؤثری برای آن وجود نخواهد داشت.

پاراکوآت در بسیاری موارد جهت خودکشی یا اقدام به خودکشی مورد استفاده قرار گرفته است، اما متأسفانه مرگ این قربانیان کُند و دردناک است، به طوری که پس از چندروز تا یك هفته یا بیش از آن، فیبروز پیشرفته ریه‌ها، منجر به خفگی و مرگ قربانی می گردد. پروگنوز[2] پاراکوآت معمولاً نامطلوب و سطح پلاسمایی این ماده اثرات احتمالی آن را نشان می‌دهد (شکل ۷ـ۷).



شکل ۷ـ۷.
رابطه میان غلظت پاراکوآت در پلاسما و نتیجه مسمومیت ناشی از آن: مرگ (+) یا حیات (●). علامت △ نمایانگر مرگ تنفسی می‌باشد.

فلورواستات

مونوفلورواستات نمونه جالبی از یك آفت کش با منشأ طبیعی است. این ماده با توجه به

1. Haemoperfusion
2. Prognosis

نقش اختصاصی آن در مسدود نمودن چرخه کربس (اسید تری کربو کسیلیك)، از ترکیبات بسیار سمی به شمار می آید. فلورو استات یك سوبسترای کاذب است که به عنوان فلورو استیل کوآنزیم A[1] فاتحانه وارد چرخه کربس می گردد. فلوروسیترات تولید شده سپس به آنزیم آکونیتاز[2] متصل می شود، اما این آنزیم پس از اتصال به سوبسترای کاذب، قادر به دفع اتم فلورین نبوده و فعالیت خود را از دست می دهد. توقف عملکرد آنزیم موجب مسدود شدن چرخه کربس و نهایتاً مرگ سلول یا عضو بر اثر فقدان انرژی و واسطه‌های متابولیکی می گردد.

فلورو استات در برخی از گیاهان استرالیا، آفریقا و آمریکای جنوبی به طور طبیعی یافت می شود. برخی از حیوانات بومی استرالیا بویژه سوسمارها و شترمرغها، بتدریج نسبت به این ماده مقاوم شده‌اند. اما حیواناتی چون موشهای صحرایی و خانگی، گربه‌ها، سگها و موجوداتی که خارج از مناطق رشد گیاهان تولید کننده فلورو استات زندگی می کنند، به دلیل عدم سازگاری با این ماده بیشتر از سایر موجودات منطقه دچار مسمومیت ناشی از آن می گردند (رجوع به کتاب توئیگ و کینگ[3]، ۱۹۹۱). مورد فوق نمونه‌ای از یك به اصطلاح «جنگ شیمیایی» میان گیاهان و حیوانات است. گیاهان با تولید این مواد سمی، مانع خورده شدن توسط حیوانات می شوند. اما فلورو استات به عنوان یك آفت کش نیز کاربرد دارد، مثلاً در نیوزیلند این ماده را ۱۰۸۰ نامیده و از آن برای از بین بردن جانوران مضر استفاده می کنند.

پرسش‌ها

۱ـ سم‌شناسی حشره کشهای اورگانو کلرین مانند د.د.ت را با حشره کشهای اورگانوفسفره مانند پاراتیون مقایسه کنید.

۲ـ سم‌شناسی پاراکوآت، بویژه مکانیزم آسیب یك عضو بخصوص را توسط این ماده توضیح دهید.

۳ـ منظور از «سمیت انتخابی» چیست؟ با مثال توضیح دهید.

---

1. Fluoroacetate CoA
2. Aconitase
3. Twigg and King

فهرست منابع

Echobichon, D.J. (1991) Toxic Effects of Pesticides, in **Cassarett and Doull's Toxicology,** Amdur, M.O., Doull, J. and Klaassen, C. (Eds), 4th edition, New York: Pergamon Press.

Hayes, W.J. (1975) **Toxicology of Pesticides,** Baltimore: Waverley Press.

Hayes, W.J. (1982) **Pesticides Studied in Man,** Baltimore: Williams and Wilkins.

Marrs, T.C. (1993) Toxicology of Pesticides, in Ballantyne, B., Marrs, T. and Turner, P. (Eds) **General and Applied Toxicology,** Basingstoke, UK: Macmillan.

Matsumura, F. (1975), **Toxicology of Insecticides,** New York: Plenum Press.

Twigg, L.E. and King, D.R. (1991) The impact of fluoroacetate-bearing vegetation on native Australian fauna: a review. OIKOS 61: 412-430.

فصل هشتم

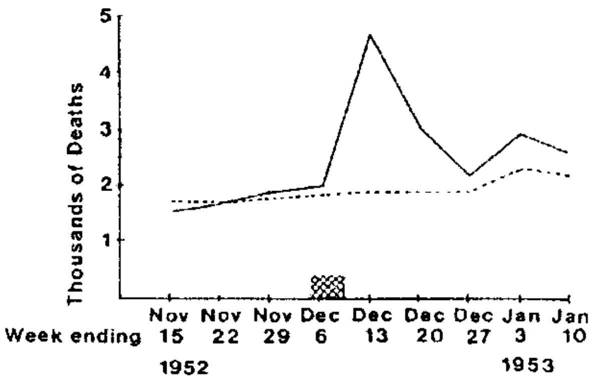
آلوده‌کننده‌های محیطی

مقدمه

طی قرن گذشته افزایش جمعیت و توسعه صنعت کشاورزی موجب گسترش روزافزون مشکل آلودگی گردیده است. البته نمی‌توان گفت که این مشکل قبل از قرن نوزدهم وجود نداشته است، چرا که در قرن سیزدهم میلادی دولت بریتانیا برای کنترل دود ناشی از سوخت منازل در لندن قوانینی وضع نموده بود. اما آلودگی در مفهوم واقعی آن بعد از انقلاب صنعتی آغاز گردید. در قرن نوزدهم سوخت کارخانه‌ها ذغال‌سنگ بود و به همین دلیل دود ناشی از آن، یکی از آلوده‌کننده‌های مهم شناخته شد. کوره‌های مخصوص سوزاندن مواد و کارخانجات تولیدکننده مواد شیمیایی نیز با ایجاد دود و انواع دیگری از مواد سمی، باعث افزایش این آلودگی می‌گردند. از آنجا که دراکثر مراکز صنعتی، آب به عنوان منبع انرژی، بخشی از روند تولید بوده و یا در مراحل دیگر، مورد استفاده قرار می‌گیرد، این کارخانه‌ها معمولاً در کنار رودخانه‌ها ساخته می‌شود که به این ترتیب مواد زاید این مراکز نیز به داخل رودخانه‌هاسرازیر گردیده و در نتیجه آبها و جو را آلوده می‌سازند. اخیراً خاك نیز به واسطه استفاده از کودها و آفت کشها در کشاورزی و همچنین ضایعات سمی کارخانه‌ها و مراکز صنعتی، دچار آلودگی گردیده است. نتیجه این بی احتیاطی‌ها، آلودگی

هوا، آب و زمین است که بر این اساس آلودگی محیط را به سه دسته نامبرده تقسیم می نماییم.

علی‌رغم وضعیت بسیار نامطلوب و خطرناك زندگی و کار که طی قرن نوزدهم و پس از انقلاب صنعتی در مناطق مختلف بریتانیا وهمچنین در نواحی صنعتی سایر کشورهای اروپایی و آمریکا به وجود آمده بود، تا قرن بیستم هیچ گونه اقدام جدی جهت مبارزه با آلودگی انجام نگرفته بود. یکی از حوادث تسریع کننده این مبارزه، ایجا دیك «مه دودشدید» در لندن، در زمستان سال ۱۹۵۲ بود. این مه دود از ترکیب شرایط آب و هوایی و دود ناشی از سوزاندن ذغال سنگ در منازل، کارخانه‌ها و نیروگاهها، به وجود آمد که بیش از چهار هزار نفر را در لندن به کام مرگ کشید (شکل ۱ـ۸).



شکل ۱ـ۸.
مرگ و میر ناشی از تشکیل «مه» در دسامبر سال ۱۹۵۲. منحنی فوق نشان‌دهنده تعداد مرگ و میر هفتگی در لندن، قبل و بعد از ایجاد «مه» است. در حالی که منحنی نقطه‌چین نمایانگر تعداد متوسط مرگ ومیر طی پنج سال گذشته است. ناحیه هاشور زده شده نیز تاریخ وقوع «مه» را نشان می‌دهد.

تقریباً همزمان با این واقعه، آلودگی شدید رودخانه تایمز منجر به مرگ ماهیها، بخصوص ماهیهای قزل‌آلا در قسمت‌های پایین رودخانه گردید. این آلودگی ناشی از ریختـه شدن ضایعات مراکز صنعتی و سایر مراکز به داخل این رودخانه بود که موارد مشابه آن در برخی از شهرهای بریتانیا و سایر کشورهای صنعتی نیز مشاهده گردیده بود.

ایجاد مه دود در انگلستان موجب تصویب قانون هوای سالم[1] و متعاقباً کاهش دود در شهرها گردید. وضع قوانین دیگری در رابطه با آلودگی رودخانه‌ها نیز باعث پاکسازی تدریجی رودخانه تایمز شد. امروزه دیگر اثری از مه دود در لندن دیده نمی‌شود و ماهیهای قزل‌آلا نیز در رودخانه تایمز به راحتی شنا می کنند.

البته اجرای این عملیات چندین سال طول کشید، اما در سایر نقاط بریتانیا و برخی کشورهای دیگر عملیات پاکسازی همواره تا این حد موفقیت‌آمیز نبوده است. هنوز هم نیروگاههایی که سوخت آنها با ذغال سنگ تأمین می‌شود، موجب آلودگی هوا می‌شوند. این هوای آلوده از بریتانیا به کشورهای دیگری چون نروژ، سوئد و آلمان که صدها مایل دورتر هستند، و همچنین از آمریکا به کانادا حرکت می کند. در این کشورها آلوده کننده‌های هوا و بارانهای اسیدی به درختها، گیاهان، ماهیها و سایر موجودات آبزی آسیب وارد می‌سازند. مباحث فوق بیانگر این حقیقت است که آلودگی یك مشکل بین‌المللی است و صرفاً مربوط به کشور خاصی نمی‌شود.

آلودگی محیطی معمولاً دارای سیری مداوم و تعمدی است، گرچه حوادث صنعتی و حوادث دیگر ممکن است به صورت حاد و نه مزمن موجب آلودگی محیط گردند. حال به بررسی نمونه‌هایی از آلودگیهای محیطی می‌پردازیم.

آلودگی هوا

آلودگی هوا از جنبه‌های گوناگون قابل بررسی می‌باشد، از شیمی، مهندسی، اپیدمیولوژی، حیوان‌شناسی، گیاه‌شناسی، محیط شناسی، سم‌شناسی و هواشناسی گرفته تا اقتصاد و سیاست. آلودگی هوا پدیده نوپیدایی نیست، گرچه این مشکل تنها در سالهای اخیر این چنین مورد توجه قرار گرفته است.

دود نوعی از آلودگی هواست که براحتی قابل مشاهده می‌باشد، این آلودگی بسته به منبع تولید آن حاوی موادگوناگون و انواع گازهای سمی بالقوه است. سوزاندن سوختهای

1. Clean Air Act

فسیلی مانند ذغال سنگ و نفت، بعلاوه برخی روندهای صنعتی، موجب افزایش گازهایی چون دی اکسید گوگرد، دی اکسید کربن، مونواکسید کربن و اکسیدهای نیتروژن و شاید سولفید هیدروژن، هیدروکربنهای فرار و ذرات ریزی چون کربن و خاکستر می گردد. در انگلستان مقدار این گازها به میلیونها تن در سال می‌رسد. مثلاً دی اکسید گوگرد حاصل از سوزاندن ذغال سنگ یا نفت به حداقل چهار میلیون تن در سال می‌رسد که این مقدار وارد جو می گردد. در آمریکا پنج آلوده کننده اصلی که ۹۸ درصد از کلیه آلودگیهای هوای این کشور را به خود اختصاص می‌دهند، شامل مونواکسید کربن (۵۲ درصد)، اکسیدهای گوگرد (۱۸ درصد)، هیدروکربنها (۱۲ درصد)، ذرات (۱۰ درصد) و اکسیدهای نیتروژن (۶ درصد) می‌باشند. این آلوده کننده‌ها از احتراق سوخت نیروگاهها و اگزوز اتومبیل‌ها، مراکز صنعتی و انتشار مواد زاید در محیط ناشی می‌شوند.

نحوه ترکیب و انتشار آلوده کننده‌های هوا ممکن است تحت تأثیر شرایط آب وهوایی منجر به تولید «مه دود» گردد. این واژه در اصل جهت توصیف چگونگی ترکیب مه و دود تحت شرایط مرطوب جوی با یکدیگر در آسمان شهرهای صنعتی ابداع گردید که البته امروزه این واژه برای توصیف آلودگی هوای ناشی از اگزوز اتومبیل‌ها تحت شرایط آب وهوایی نیز مورد استفاده قرار می گیرد.

در حقیقت دو نوع مه دود وجود دارد:

۱ـ مه دود احیایی، که دارای میزان قابل ملاحظه‌ای از ذرات و دی اکسید گوگرد بوده و به طور اخص ازسوختن ذغال سنگ ناشی می‌شود. این نوع مه دود در اثر ترکیب گازهای حاصله از یك احتراق ناقص با مه دود، در دمای پایین به‌وجود می آید.

۲ـ مه دود فتوشیمیایی اکسیدان، که اغلب در لوس آنجلس به‌وجود می آید، دارای غلظت بالایی از اوزون، اکسیدهای نیتروژن و هیدروکربنها می‌باشد.

این ترکیب یك آلوده کننده اکسید کننده است که منحصراً از فعل و انفعالات میان گازهای خارج شده از اگزوز اتومبیل‌ها در مقابل نور خورشید به‌وجود می آید. تحولات شدید جوی، آن گونه که در محدوده لوس آنجلس صورت می گیرد، نه تنها موجب افزایش این فعل و انفعالات می گردد، بلکه مواد آلوده کننده را نیز نزدیك به سطح زمین نگاه می‌دارد.

مواد موجود در هوای آلوده ممکن است به نوبه خود در جو دچار تغییر گردند. به عنوان مثال سولفید هیدروژن و دی اکسید نیتروژن ممکن است اکسید شده و به اسید سولفوریك و اسید نیتریك تبدیل شوند.

اوزون از یك واکنش چرخه‌ای میان دی اکسید نیتروژن و اکسیژن در مقابل نور مافوق بنفش و هیدروکربنهای کاتالیزور به وجود می آید:

$$NO_۲ \xrightarrow{uv} NO + O$$

$$O_۲ + O \rightarrow O_۳$$

$$O_۳ + NO \rightarrow NO_۲ + O_۲$$

این آلوده کننده‌ها اصولاً بر سلامتی انسان، حیوانات و گیاهان محیط چه اثراتی می گذارند؟

برخی از اثرات حاد این مواد بر سلامتی انسان، در زمره حوادث متعدد طی ۵۰ سال گذشته به شمار می آیند. سه حادثه مهم که مرگ یا بیماری افراد بسیاری را به دنبال داشت، در ماوس والی بلژیك (۱۹۳۰)، دونورای پنسیلوانیا (۱۹۴۸)، و در لندن (۱۹۵۲) اتفاق افتاد. در همه این حوادث آلودگی شدید منطقه همراه با تحولات شدید جوی، باعث تجمع توده بی‌حرکتی از هوای آلوده و در نتیجه افزایش میزان آلودگی گردید.

در بلژیك ۳۵ نفر و در دونورا ۲۰ نفر بر اثر این آلودگی جان سپردند. مرگ ۴۰۰۰ نفر از مردم لندن را به مه دود سال ۱۹۵۲ نسبت می‌دهند (شکل ۱ـ۸). البته مرگ‌ومیر ناشی از آلودگی بیشتر در افراد مسن با سابقه بیماریهای تنفسی و قلبی بود. پس از فاجعه مه دود در بلژیك، پیش‌بینی شد که وقوع حادثه مشابهی در لندن مرگ و میر ۴۰۰۰ نفر، یعنی ۳۲۰۰ نفر بیشتر از بلژیك را به دنبال خواهد داشت. در بدترین روز مه دود، مقدار متوسط روزانه آلوده کننده‌ها شامل: ۱/۳۴ بخش در میلیون دی اکسید سولفور و ۴/۵ میلی گرم در متر مکعب دود بود. در سال ۱۹۶۲ مه دود دیگری در لندن، مرگ ۴۰۰ نفر دیگر را به دنبال داشت. بررسیهای انجام شده نشان می‌دهد که دی اکسید سولفور به میزان ۰/۲۵ بخش در میلیون و ۰/۷۵ میلی گرم در متر مکعب دود، موجب افزایش تعداد مرگ و میر نسبت به میزان معمول آن می گردد. مطالعات اپیدمیولوژیکی بر روی

انسانها نشان می‌دهند که میزان بروز بیماریهای عروقی و تنفسی در صورت ایجاد مه دود افزایش می‌یابد. مسلماً آلودگی هوا یکی از عوامل بروز سرطان ریه است که میزان شیوع آن در شهرها بیشتر می‌باشد، اما عوامل پیچیده و ناشناخته دیگری نیز در این میان نقش دارند. البته بروز برخی از بیماری‌های بخصوص مانند بیماری قلبی نیز بی‌ارتباط با میزان آلودگی نیستند. آلودگی دایمی هوا مسلماً موجب تشدید بیماریهای تنفسی، از جمله سرماخوردگی گردیده و حتی ممکن است به عنوان عامل پیشبرنده بیماری عمل نماید. فیلتریزه نمودن هوا، برخی از افراد مستعد را از خطر ابتلا به بیماریهای تنفسی می‌رهاند. یکی از تحقیقات اخیر در انگلستان نشان داد که میان مقادیر آلودگی ناشی از آلوده کننده‌های بخصوص (از نوع احیایی)، و میزان ابتلای افراد به بیماری‌های ریوی مزمن ارتباط تنگاتنگی وجود دارد. مطالعات انجام شده حاکی از آن است که وجود دود و دی اکسید گوگرد در هوا به میزان کمتر از ۰/۲۵ میلی گرم در متر مکعب و ۰/۱۹ بخش در میلیون، هیچ گونه خطر و اثر نامطلوبی به دنبال ندارد. در واقع مرگ و میر ناشی از برونشیت مزمن، با مقدار دی اکسید گوگرد و گرد و غبار موجود در هوا ارتباط نزدیکی دارد.

اما در مورد اثرات آلودگی فتوشیمیایی اکسیدان بر سلامت بشر اطلاع چندانی در دست نمی‌باشد. یکی از تحقیقات انجام شده در این زمینه بر روی یك تیم ورزشی در لوس آنجلس، یکی از ایالات آمریکا، انجام گرفت، به این ترتیب که میزان کارایی ورزشکاران در فصول مختلف بر مبنای میزان آلودگی فتوشیمیایی اکسیدان مورد ارزیابی قرار گرفت. نتیجه این آزمایشها نشان می‌داد که بین میزان آلوده کننده‌های اکسیداسیونی در هوا و کاهش فعالیت ورزشکاران، ارتباط نزدیکی وجود دارد. البته این کاهش تنها با حضور ۰/۱ بخش در میلیون از این ماده ایجاد می‌گردد. همزمان با این آزمایشات، میانگین غلظت اکسیدان در لوس آنجلس بیش از ۰/۱ بخش در میلیون و ماکزیمم غلظت ساعتی آن در مواقع بخصوصی ۰/۶ بخش در میلیون برآورد گردید. تعیین میزان فعالیت ریه از طریق حجم تحمیلی بازدمی، حاکی از کاهش عملکرد ریه در افرادی است که درمناطق آلوده زندگی می‌کنند اما این داده‌ها هیچ گونه اطلاعاتی در مورد نوع ماده آلوده کننده و سایر عواملی که به همان اندازه حایز اهمیت هستند، به دست نمی‌دهد.

تماس داوطلبانه انسانها یا حیوانات با آلوده کننده‌های منفرد طی آزمایشات تجربی نشان می‌دهد که اثرات سمی بر روی مجاری تنفسی به صورت تنگی نفس و در نتیجه افزایش مقاومت بروز می‌نماید، در حالی که اثرات سینرژیستی[1]، میان ترکیبی از آلوده کننده‌های مختلف به وجود می‌آید. به عنوان مثال واکنش میان دی اکسید گوگرد، آب و اوزون که منجر به تولید اسید سولفوریك می‌شود، به واسطه حضور هیدروکربنها و ذرات تسهیل می‌گردد. دی اکسید گوگرد یك ماده محرك است که غلظت کشندگی آن بسیار بیشتر از مقداری است که به طور طبیعی در هوای آلوده یافت می‌شود. مقادیر بیش از ۰/۰۵ بخش در میلیون از دی اکسید گوگرد موجب افزایش بیماریهای تنفسی، و تماس مزمن با مقادیر بیش از ۰/۲ بخش در میلیون از این ماده نیز باعث افزایش مرگ و میر ناشی از آن می‌گردد. تماس با مقادیر ۵-۱ بخش در میلیون از دی اکسید گوگرد، بروز مشکلات حاد تنفسی را افزایش می‌دهد. تأثیر دود بر سمیت دی اکسید گوگرد، یك اثر سینرژیستی است و بنابر این ترکیب این دو ماده دارای اثرات سمی شدیدتری نسبت به اثر هر یك از این مواد به طور جداگانه می‌باشد.

دی اکسید نیتروژن و اوزون نسبت به دی اکسید گوگرد دارای سمیت بیشتری بوده و به عنوان محرکهای عمیق ریوی شناخته می‌شوند. اکسیدهای نیتروژن از اگزوز اتومبیل‌ها و منابع دیگر ناشی می‌شوند که در غلظت‌های بین ۱۰-۵ بخش در میلیون، مشکلات تنفسی ایجاد می‌نمایند. میزان متوسط اکسیدهای نیتروژن در لوس آنجلس به ۰/۷ بخش در میلیون می‌رسد. اوزون در مقادیر ۵۰ بخش در بیلیون به گیاهان حساس آسیب وارد ساخته و بر افراد آسمی اثرات نامطلوبی می‌گذارد. با این حال در ژوئن سال ۱۹۷۶ به مدت یك هفته غلظت اوزون در بریتانیا به ۲۶۰ واحد در بیلیون رسید. لازم به ذکر است که غلظت مجاز اوزون در کارخانه‌ها ۸۰ بخش در بیلیون می‌باشد.

مونواکسید کربن آلوده کننده دیگری است که بیشتر از اگزوز اتومبیل‌ها ناشی می‌شود. گرچه از اثرات سمی مزمن ناشی از مونواکسید کربن اطلاع چندانی در دست

1. Synergistic Effect.

نمی‌باشد، اما اثرات حاد آن کاملاً شناخته شده است (رجوع به فصل ۱۰). مونواکسید کربن ترکیبی بسیار سمی با میل شدید به اتصال با هموگلوبین است که در این مورد با اکسیژن رقابت نموده و به این ترتیب توانایی خون در رساندن اکسیژن به بافتها را کاهش می‌دهد. ادامه اتصال مونواکسید کربن به هموگلوبین موجب اشباع خون از این ماده و متعاقباً آسیب مغزی و مرگ می‌شود. فرض بر این است که تماس مزمن با مونواکسیدکربن ممکن است در اثر کمبود اکسیژن بافتی، ناراحتی قلبی ایجاد نماید. اشباع ۳۰٪ خون توسط مونواکسید کربن که در غلظت ۷۵ بخش در میلیون از این ماده صورت می‌گیرد، باعث ایجاد تغییراتی در فشارخون، نبض و برون ده قلبی می‌شود. غلظت این ماده در هوای شهرها ممکن است در حدود ۱۰ الی ۲۰ بخش در میلیون باشد که این مقدار تقریباً ۴ تا ۸ درصد از هموگلوبین خون را اشغال می‌نماید. اما میزان تماس افراد با این ماده ممکن است در برخی شرایط حتی به ۱۰۰ بخش در میلیون هم برسد که این امر در مورد مأمورین کنترل ترافیک صادق می‌باشد. چنین غلظت‌های بالایی از مونواکسید کربن در بدن ایجاد حالت گیجی و سردرد همراه با سستی می‌نماید. در آمریکا مقادیر ۱۲۰ بخش در میلیون از مونواکسید کربن در یك ساعت یا ۳۰ بخش در میلیون در هشت ساعت را خطرناك در نظر می‌گیرند. مونواکسید کربن همچنین در دود سیگار یافت می‌شود و سیگار کشیدن بیش از حد ممکن است با ایجاد کربوکسی هموگلوبین، بیش از ۷ درصد از خون فرد سیگاری را آلوده نماید. اگرچه مونواکسید کربن عامل مهمی در بروز بیماریهای قلبی -عروقی در افراد سیگاری به شمار می‌آید، اما معلوم نیست که تماس درازمدت با مونواکسید کربن در محیط یك خطر جدی برای سلامتی انسان باشد. البته ثابت شده است که در لوس آنجلس میان مقادیر مونواکسید کربن و سکته قلبی رابطه نزدیکی وجود دارد، اما مسلماً عوامل نامعلوم دیگری نیز در کارند. با این حال برخی از افراد، مثلاً کسانی که مبتلا به کم‌خونی و متعاقباً کمبود هموگلوبین خون هستند، نسبت به افراد سالم حساسیت بیشتری به مونواکسید کربن نشان می‌دهند.

آلودگی ناشی از نیروگاهها و بویژه اگزوز اتومبیل‌ها نیز حاوی هیدروکربنهایی است که احتمالاً سرطانزا و یا دارای اثرات سمی دیگری می‌باشند. ذرات موجود در دود ممکن

است در ریه‌ها تجمع یابد اما این امر به اندازه ذرات که پیش از این در فصل دوم مورد بحث قرار گرفته بود، بستگی دارد. با تمام این احوال هنوز اطلاعات دقیقی در مورد اثرات این آلوده کننده‌ها بر سلامتی انسان در دست نیست. از آنجا که عوامل محیطی بسیاری ممکن است سلامتی انسان را تحت تأثیر قرار دهند، نمی توان بسادگی علت یك بیماری را به یك آلوده کننده معین نسبت داد.

ذرات

در هوایی که تنفس می کنیم، علاوه بر گازهای موجود درهوا مانند اکسیدهای نیتروژن و موادی از قبیل سرب، ذرات ریزی نیزیافت می‌شوند. اخیراً ذرات کوچکی در اندازه‌های معین بنام PM۱۰، بیشتر مورد توجه قرار گرفته‌اند. این ذرات کوچك که قطر آنها کمتر از ۱۰ میکرومتر می‌باشد، توسط اتومبیل‌ها و سایر وسایط نقلیه تولید می‌شوند. ساختار شیمیایی این ذرات بسیار متنوع هستند، به عنوان مثال حتی کربن ناشی از اگزوز اتومبیل‌ها نیز براحتی یکی از انواع این ذرات به شمار می آید. میان مقدار این ذرات درهوا و میزان ابتلا به بیماری و مرگ و میر ناشی از آن، رابطه‌ای مستقیم وجود دارد که در این مورد شواهد بسیاری در دست است. ذرات کوچکتر می توانند با نفوذ در اعماق ریه موجب بروز بیماریهای ریوی گردند. همان طور که مقدار این ذرات در هوا ومیزان مرگ ومیر ناشی از بیماریهای تنفسی به نحوی با یکدیگر مرتبط می‌باشند، میان تعداد پذیرش بیمار در بیمارستانها و موارد ابتلا به بیماری آسم[1] نیز ارتباط نزدیکی وجود دارد (باون ۱۹۹۴)[2].

باران اسیدی

مواد آلوده کننده علاوه بر اینکه دارای اثرات متعدد و مضری بر سلامتی انسانها هستند، ممکن است حیوانات و گیاهان موجود در محیط را نیز تحت تأثیرات نامطلوب

1. Asthma
2. Bown

خود قرار دهند که بروز برخی از این اثرات عملاً قابل مشاهده می‌باشد. یکی از مهمترین آلوده کننده‌های محیطی که اخیراً بسیار حایز اهمیت می‌باشد، باران اسیدی است.

واژه باران اسیدی به رسوبات مرطوب اسید سولفوریك و اسید نیتریك و همچنین رسوبات خشك دی اکسید گوگرد، اسید نیتریك و اکسیدهای نیتروژن اطلاق می گردد. این رسوبات از سوزاندن سوخت‌های فسیلی و واکنش‌های صنعتی ویژه تولید دی‌اکسید گوگرد و اکسیدهای نیتروژن ایجاد می گردد:

$$H_2O + SO_2 \xrightarrow[\text{هیدروکربن‌ها}]{O_2;\ uv} H_2SO_4$$

$$NO_2 + H_2O \xrightarrow[\text{اوزن}]{H_2O;\ uv} HNO_3$$

این اسیدها که ممکن است در ابرها وجودداشته باشند، هنگام تشکیل باران از آنها جدا می‌شوند که این مرحله را washout می‌نامند. سپس این اسیدها ممکن است در اثر بارندگی از جو خارج شوند که در این حالت آن را rain -out می گویند.

اثرات باران اسیدی در کشورهای اسکاندیناوی از اهمیت بسزایی برخوردار است که این امر تاحدودی به نوع خاك این مناطق مربوط می‌شود. به‌عنوان مثال کشور سوئد با دریافت ۴۷۲۰۰۰ تن دی اکسید گوگرد درسال ۱۹۸۰، تنها ۲۴۰۰۰۰ تن تولید داشته که مقداری از آن وارد کشورهای مجاور گردیده است. به همین دلیل این کشور علی رغم کاهش تولید از ۳۰۰۰۰۰ تن درسال ۱۹۷۸، هنوز دارای ۲۳۰۰۰۰ تن دی اکسید گوگرد می‌باشد. مسلماً باران اسیدی با انتقال آلودگی از کشوری به کشور دیگر، یك مشکل جهانی به شمار می آید. بیشتر آلودگی موجود در بریتانیا به کشورهای اسکاندیناوی و قاره اروپا انتقال می‌یابد (شکل ۲ـ۸) که این امر اخیراً توسط هیأت مرکزی تولید برق[1] مورد پذیرش قرار گرفته است. میزان اسیدیته نیز اخیراً در بریتانیا، مثلاً در اسکاتلند و اسنودونیا[2] افزایش

1. Central Electricity Generating Board
2. Snowdonia

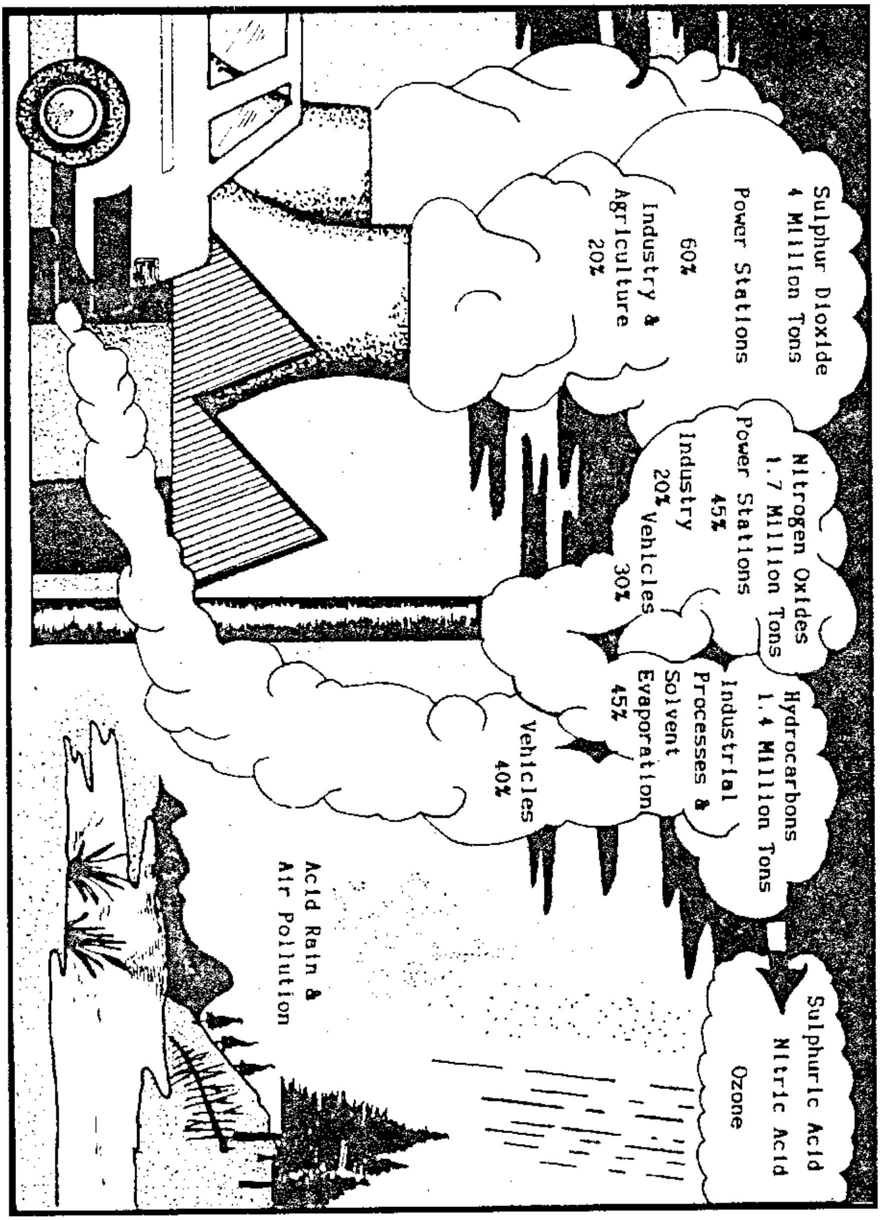
یافته است. اثرات باران اسیدی به نوع رسوبات موجود در خاك، نوع خاك و عوامل دیگر بستگی دارد. ظرفیت بافری خاك از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است به طوریکه ظرفیت بافری ناچیز در خاکهای نازك برخی نقاط اسکاندیناوی، اثرات اسیدیته را تشدید می نماید. در برخی مناطق، میزان اسیدیته خاك ممکن است به کندی افزایش یابد که در این صورت کاهش ناگهانی رسوبات اسیدی تأثیر چندانی در کاهش میزان اسیدیته خاك نخواهد داشت.

اکسیدهای نیتروژن و گوگرد ممکن است باعث اسیدی شدن باران، برف و مه گردند. اساساً باران و برف عامل اسیدی شدن خاك و آبهای زیرزمینی هستند که این امر خود بستگی به ظرفیت بافری خاك منطقه دارد. حجم باران یا آب حاصل از آب شدن برف‌ها نیز حایز اهمیت می‌باشند چرا که حجم زیاد این آبها ممکن است بافرهای طبیعی خاك را پوشانده یا اشباع نمایند. این آب پس از تماس اندکی با بیکربنات و گیاخاك موجود در خاك که موجب ثبات اسیدیته می گردد، مستقیماً به سوی رودخانه‌ها و دریاچه‌ها جریان یافته و متعاقباً باعث بافری شدن اسیدیته آنها می‌شود. شیوه‌های جدید کشاورزی، از قبیل مصرف کودهای سولفات آمونیوم نیز ممکن است باعث افزایش و تشدید اسیدیته خاك گردند. چنین اسیدیته‌ای ممکن است موجب از بین رفتن برخی ازموجودات وهمچنین به هم خوردن نظم اکوسیستم شود. آب با pH پایین نیز با شستشوی فلزاتی چون کادمیوم و سرب از سطح زمین، باعث حل شدن نمکهای آلومینیوم می گردند. این فلزات در صورت نفوذ در گیاهان، به آنها آسیب رسانده و همچنین ممکن است باعث مسمومیت حیوانات گردد. کادمیوم دارای سمیت بالایی در پستانداران است و تماس مزمن با آن موجب آسیب کلیوی می‌شود. در انسانها این ماده با تأثیر بر استخوانها، ایجاد سندرم پوکی استخوان می‌نماید که در ژاپن آن را Itai Itai می‌نامند. آلومینیوم حاصل از شستشوی خاکها و حل شدن آن در آبهای اسیدی، یکی ازعلل مرگ ماهیها در دریاچه‌ها و رودخانه‌های اسکاندیناوی می‌باشد که این امر بیش از هر چیز بر چرخه تکثیر آسیب وارد می‌سازد. البته هنوز از میزان آسیب ناشی از رسوبات مرطوب اسیدی بر گیاهان و بویژه درختان اطلاع چندانی در دست نمی‌باشد، اما رسوب خشك دی اکسید گوگرد ممکن است موجب آسیب مستقیم بر گها گردد. در آلمان غربی گونه‌های بسیاری از درختان دچار آسیب‌های جدی

گردیده‌اند و بر این اساس برخی از افراد میزان آسیب وارده به درختان صنوبر را تا ۸۷ درصد تخمین می‌زنند.

امروزه این آسیب را به آلودگی نسبت می‌دهند که البته ممکن است عوامل گوناگونی به طور همزمان در این امر نقش داشته باشند. گروهی معتقدند که آسیب ناشی از اسیدی شدن خاک و ایجاد فلزات سمی شدیدتر از آسیب مستقیم به برگهای پهن و سوزنی است و گروهی نیز عکس آن را می‌پذیرند که در این مورد میان این دو گروه مباحثات دنباله‌داری در جریان می‌باشد. مسلماً هوای آلوده دربرگیرنده ترکیبات گوناگونی است و به نظر می‌رسد که از میان این ترکیبات، اثرات سمی اوزون بر درختان بیشتر از دی اکسید گوگرد باشد. آبهای اسیدی زیرزمینی نه تنها با شستشوی فلزات سمی باعث جذب آنها توسط درختان می‌شوند، بلکه سایر مواد مغذی خاک را نیز شستشو داده و در نتیجه خاك از این نظر دچار کمبود می‌گردد.

امروزه اکثر دانشمندانی که روی این مسأله کار می‌کنند، معتقدند که کلیه ترکیبات آلوده کننده ناشی از نیروگاهها یا اتومبیل‌ها باید تا حد ممکن کاهش یابد، گرچه هنوز روشن نیست که کدامیك اهمیت بیشتری دارند. با این حال برخی از دانشمندان و صاحب‌نظران بر این اعتقادند که اگر عامل مهم و تعیین کننده واکنش، مقدار اوزون و هیدروکربنهایی باشد که واکنش تبدیل دی اکسید گوگرد و اکسیدهای نیتروژن را به اسید سولفوریك و اسید نیتریك تسریع می‌کنند، در این صورت مبارزه با آلودگی از طریق کاهش دادن دی اکسید گوگرد، چندان مؤثر نخواهد بود. اما جدا کردن دی اکسید گوگرد موجود در دود حاصل از سوختهای فسیلی، قبل، بعد و یا هنگام سوختن امکان‌پذیر است. به همین طریق مونو اکسید کربن، اکسیدهای نیتروژن و هیدروکربنهای حاصل از اگزوز اتومبیل‌ها را می‌توان با نصب مبدلهای کاتالیستی به اگزوز اتومبیل‌ها کاهش داد. در برخی از کشورها مثلاً در آمریکا، بین سالهای ۱۹۷۰ تا ۱۹۸۳، استفاده از این فیلترها، خروج مونواکسید کربن و هیدروکربنها را از اگزوز اتومبیل‌های جدید به میزان ۹۰ درصد و اکسیدهای نیتروژن را تا ۷۵ درصد کاهش داده است. از میان مواد آلوده کننده، اکسیدهای نیتروژن و هیدروکربن‌ها در ایجاد لایه اوزون در جو نقش داشته و همان‌طور که قبلاً توضیح



شکل ۲ـ۸.

نمایش گرافیکی مشکلات آلودگی هوا و باران اسیدی در کشورهای صنعتی. ارقام ارایه شده مربوط به وضعیت هوای انگلستان در محدوده زمانی معینی می‌باشد.

اقتباس قانونی از مقاله «چرا جنگل‌ها از باران‌های اسیدی می‌هراسند» از روزنامه ساندی تایمز، ۲۴ نوامبر ۱۹۸۵.

داده شد، اکسیدهای نیتروژن همچنین موجب تولید بارانهای اسیدی می گردند. از نظر دانشمندان انگلیسی در هارول[1]، بهترین راه‌حل جهت کاهش لایه اوزون در جو، کاهش دادن خروج هیدروکربنها از اگزوز اتومبیل‌هاست. البته باید توجه داشت که وجود مقداری اوزون در جو ضروری است به طوری که افت ناگهانی و چشمگیر این ماده در جو موجب رسیدن اشعه ماورای بنفش بیشتری به سطح زمین و متعاقباً افزایش سرطان پوست می گردد. کلروفلوئوروکربنها[2]یی که به صورت محرکهای معلق در هوا مورد استفاده قرار می گیرند نیز می توانند از عوامل کاهش اوزون در جو باشند.

شاید اگر میزان شیوع و عواقب اقتصادی آسیب‌های ناشی از آلوده کننده‌ها به درختان، انسانها و همچنین ساختمانها و اسکلت‌های فلزی بر همگان آشکار گردد، مسئولین امر قوانینی جهت مهار همه‌جانبه انواع آلوده کننده‌های محیطی از هر منبعی که باشد، وضع نمایند.

آلودگی سرب

سرب یکی دیگر از آلوده کننده‌های اصلی محیطی است که از شناسایی آن به عنوان یك ترکیب سمی، قرنها می گذرد. از آنجا که مسمومیت با سرب در حدود ۳۰۰ سال پیش از میلاد توسط سقراط شرح داده شده است، مطمئناً شناسایی سمیت این ماده به همان زمان مربوط می‌شود. کارگران معادن استخراج سرب و ذوب آن، به واسطه شغل خود در معرض سموم این ماده قرار می گرفتند. مسمومیت ناشی از سرب حتی ممکن است در انقراض امپراتوری روم نیز نقش داشته باشد، چرا که در اسکلت‌های رومیان آن زمان مقدار قابل توجهی سرب کشف گردیده است. آلودگی با سرب اساساً از دود حاصل از اگزوز اتومبیل‌ها ناشی می‌شود، اما مراکز صنعتی، باطریها، مواد معدنی و حشره کشهای آرسنات سرب نیز از عوامل این آلودگی محیطی به شمار می آیند. استفاده از ظروف آشپزی سربی یا پوشیده شده از لعاب سرب در گذشته، عامل دیگر بروز این نوع مسمومیت بوده است. با

1. Harwell
2. Chlorofluorocarbons

شیوع مسمومیتهای صنعتی طی دوران انقلاب صنعتی در پایان قرن نوزدهم، تنها در انگلستان سالانه درحدود هزار نفر دچار مسمومیت شدند. اما بررسیهای اخیر توسط مجمع اقتصادی اروپا در گلاسگو[1] حاکی ازوجودبیش از ۰/۳ میکروگرم در میلی‌لیتر سرب در خون ۱۰ درصد از نوزادان است و به همین دلیل مشکل آلودگی با سرب هنوز هم حایز اهمیت می‌باشد. جذب سرب در بدن از راه مواد غذایی، آب و یا ازطریق ریه‌ها صورت می‌گیرد. اما با وجود اینکه مقدار سرب موجود در مواد غذایی ممکن است بیشتر از مقدار آن در هوا باشد، جذب این ماده ازمسیر ریوی بیشتر ازمسیر گوارشی است. از آنجا که جذب سرب در کودکان بیشتر ازطریق دستگاه گوارشی صورت می‌گیرد، کودکان بیش از بزرگسالان دچار مسمومیتهای ناشی از آن می‌گردند.

بر اساس محاسبات انجام شده، در انگلستان ۹۸ درصد ازسرب معلق در هوا، ازبنزین سرب‌دار ناشی می‌شودو میزان سرب موجوددر هوا با مقدار ترافیك رابطه مستقیم دارد. سرب حاصل از اگزوز اتومبیل‌ها از افزودن تترا اتیل سرب به عنوان ترکیب ضد تق تق به بنزین و تبدیل آن به سرب در موتور اتومبیل‌ها ناشی می‌شود. افرادی چون مأمورین کنترل ترافیك به دلیل تماس بیشتر با دود، ممکن است نسبت به افراد عادی همان شهر سرب بیشتری در خونشان یافت شود. دود سیگار نیز از منابع دیگر آلودگی با سرب است که به شیوه تنفسی وارد بدن می‌گردد.

در آغاز قرن بیستم، مسمومیت تعداد زیادی از کودکان با سرب بویژه آنهایی که در مناطق فقیرنشین و پرجمعیت آمریکا زندگی می‌کردند، زبانزد خاص و عام گردید. منبع این آلودگی صرفاً از رنگهایی بود که مقدار قابل ملاحظه‌ای سرب داشتند. این رنگها از طریق غذا، انگشتان آلوده و یا چشیدن آزمایشی آنها، وارد بدن کودکان می‌شد. مهمترین عواقب مسمومیت با سرب، آنسفالوپاتی[2] همراه با عقب‌ماندگی ذهنی است که حملات ناگهانی بیماری و فلج مغزی ناشی از این مسمومیت ممکن است تا پایان عمر ادامه یابد.

---

1. EEC in Glasgow
2. Encephalopathy

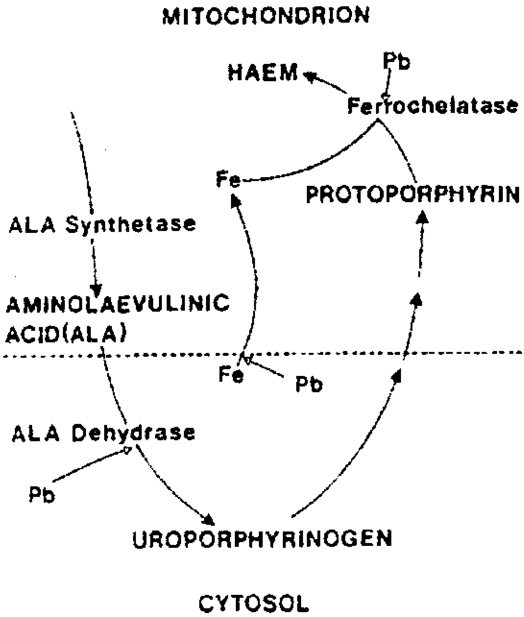
آسیب به سیستم عصبی هدف اصلی این نوع مسمومیت است که کودکان در این مورد بیش از بزرگسالان مستعد می‌باشند. تنها یك بار مسمومیت با سرب کافی است تا در کودکان آسیب دایمی ایجاد نماید و به همین دلیل حل این مشکل اهمیت زیادی دارد.

سرب پس از جذب وارد خون گردیده و ۹۷ درصد از آن به گلبولهای قرمز راه می‌یابد. نیمه عمر سرب در گلبولهای قرمز ۲ تا ۳ هفته است. مقداری از سرب نیز وارد کبد و کلیه‌ها گردیده و سپس به داخل صفرا ترشح می‌شود و یا در استخوانها رسوب می‌کند. در استخوان، سرب در نهایت به کریستال هیدروکسی آپاتیت[1] می‌پیوندد. وجود چنین رسوباتی در استخوانها و دندانها، امکان ارزیابی میزان تماس با سرب در گذشته را به وسیله اشعه ایکس فراهم می‌سازد. تماس با سرب و مسمومیت ناشی از آن از طریق تجزیه خون و ادرار نیز قابل بررسی می‌باشد. وجود سرب در خون حاکی از آن است که فرد اخیراً در معرض این ماده قرار گرفته است.

در امریکا مقدار طبیعی این ماده در خون بین ۰/۱۵ و ۰/۷ میکروگرم در میلی‌لیتر و با میانگین ۰/۳ میکروگرم در میلی‌لیتر گزارش شده است. آستانه سمیت این ماده ۰/۸ میکروگرم در میلی‌لیتر می‌باشد و آنسفالوپاتی نیز در مقادیر ۱ تا ۲ میکروگرم در میلی‌لیتر ایجاد می‌گردد. اما مقادیر کمتری ازاین ماده در بدن موجب بروز اثرات بیوشیمیایی می‌شود. به این ترتیب که سرب در سنتز هِم[2] و پورفرین[3] دخالت می‌نماید که تأثیر آن بر آنزیمهای این مسیر نشان داده شده است (شکل ۳ـ۸) البته سرب ممکن است در سنتز میوگلوبین و سیتوکروم P۴۵۰ نیز تأثیر بگذارد. اثر سرب بر سنتز پورفرین موجب کاهش میزان هموگلوبین و ایجاد کوپروپورفرین[4] و اسید آمینو لاولینیك[5] (ALA) در ادرار می‌گردد. مقدار اریتروسیت پروتوپورفرین[6] آزاد نیز افزایش یافته و اسید آمینو لاولینیك

1. Hydroxyapatite Crystal
2. Heam
3. Porphyrin
4. Coproporphyrin
5. Aminolaevulinic Acid
6. Erythrocyte Protoporphyrin

دهیدراز (ALAD) مهار می گردد. مهار آنزیم ALAD زمانی رخ می دهد که میزان تماس با این ماده در بالاترین مقدار ممکن خود باشد. میان سرب موجود در خون انسان و میزان مهار این آنزیم، ارتباط نزدیکی وجود دارد. چنانچه مقدار سرب موجود در خون ۰/۴ میکروگرم در میلی لیتر باشد، ۸۰ درصد از آنزیم ALAD مهار خواهد شد. در مقادیر بین ۰/۶ و ۰/۸ میکروگرم در میلی لیتر اثرات شدیدتر گردیده و علایم خفیفی نیز در فرد ظاهر خواهد شد. مقدار ۰/۸ تا ۱ میکروگرم در میلی لیتر، علایم بالینی شدیدتری ایجاد می نماید و بالاخره مقادیر بین ۱ و ۲ میکروگرم در میلی لیتر منجر به بروز آنسفالوپاتی می گردد که علایم آن درد جزئی معده و شکم، یبوست و سستی همراه با تب است. بعدها کم خونی نیز ایجاد می شود و در صورت تماس دراز مدت با این ماده علایم CNS هم بروز خواهد نمود. البته چند روز تماس مداوم با سرب موجب افزایش این ماده در خون و کاهش مقدار ALAD می شود و بعد از دو هفته میزان کوپروپورفرین و ALA نیز در ادرار افزایش خواهد یافت.



شکل ۳ـ۸.

سنتز هم در اریتروسیت پستانداران. نقاطی که سرب (Pb) در این مسیر سنتزی دخالت می نماید، نشان داده شده است.

سرب در مراحل گوناگون سنتز هم ایجاد اختلال می‌نماید که از آن جمله ایجاد اختلال در عملکرد آنزیمهای فروشیلاتاز[1]، آمینولولینات سنتتاز[2] (ALAS) و آمینو لولینات دهیدراز (ALAD) و جذب آهن به داخل میتوکندری را می‌توان نام برد، یکی از علایم تماس فرد با سرب، افزایش دفع ALA از طریق ادرار می‌باشد. در سال ۱۹۷۰، در خون ده درصد از کلیه کودکان مقیم نیویورك و شیکاگو که اکثراً از شرایط زندگی خوبی برخوردار بودند، ۰/۶ میکروگرم در میلی‌لیتر سرب یافت گردید. افرادی که در معرض مونو اکسید کربن قرار گرفته و مبتلا به کم خونی می‌باشند، در اثر کمبود هموگلوبین خون و کاهش تعداد گلبول‌های قرمز، ممکن است به دلیل پایین بودن توانایی حمل سرب و کمبود هموگلوبین خون که پیشاپیش در اثر ابتلا به کم‌خونی ایجاد گردیده است، بیشتر از افراد معمولی در معرض خطر مسمومیت با سرب باشند. کم‌خونی ممکن است در اثر تماس با سرب نیز ایجاد گردد که این امر از یك سو در نتیجه مهار سنتز هموگلوبین و از سوی دیگر در اثر تخریب گلبولهای قرمز می‌باشد.

تعیین میزان مهار ALAD عملی بسیار حساس و جهت اندازه گیری میزان تماس با سرب است. درحالی که هموگلوبین و کوپروپورفرین پس از بروز آسیب‌های جدی، در ادرار یافت می‌شود. بنابراین جست و جوی ALA در ادرار بهترین شیوه جهت تعیین مسمومیت با سرب می‌باشد.

سرب علاوه بر ایجاد اختلال در سنتز CNS و هم در کودکان، در اثر تماس مزمن موجب بروز تغییرات اسکلتی نیز می‌شود. این تغییرات را می‌توان در گره‌هایی که در انتهای رشد کننده استخوانهای بلند قرار دارند، جست و جو نمود. در چنین شرایطی شکل استخوانها نیز ممکن است تحت تأثیر قرار گیرد. تماس مزمن با سرب همچنین به‌واسطه وجود رگه‌هایی از سرب در لثه‌ها قابل تشخیص می‌باشد. تماس حاد با سرب همچنین ممکن است باعث آسیب کلیوی گردد، درحالی که تماس مزمن احتمالاً منجر به نفریت بینابینی[3]

1. Ferrochelatase
2. Aminolaevulinate Synthetase
3. Interstitial Nephritis

می‌شود. نفریت بینابینی معمولاً از نفریت ناشی از نوشیدن ویسکی‌های قاچاق که در دستگاههای تقطیر با لوله‌ها یا اتصالات سربی تهیه می‌شوند، ایجاد می‌شود.

اخیراً در مورد اینکه سرب موجود در جو سلامت مغزی کودکان را قطعاً تهدید می‌نماید یا خیر، مباحثاتی در جریان است. بارلتروپ[1] بر وجود یك ارتباط روشن میان میزان سرب موجود در بدن و کاهش ضریب هوشی (IQ) کودکان اعتقاد ندارد و البته اثبات چنین رابطه‌ای بسیار دشوار به نظر می‌رسد. در انگلستان در این مورد از طرف سه مرکز تحقیقاتی وزارت بهداشت و امنیت اجتماعی (DHSS)[2]، انجمن سلطنتی و شورای تحقیقات پزشکی سه گزارش ارایه گردیده است که هر سه بسیاری از مطالعات را در مورد مسمومیت با سرب ناکافی تلقی نموده‌اند. در مورد میزان ۰/۴ تا ۰/۸ میکروگرم در میلی‌لیتر سرب در خون و رابطه آن با عملکرد سیستم اعصاب مرکزی و محیطی تحقیقاتی در دست انجام می‌باشد. برخی نیز معتقدند که بیماریهای زیربالینی مربوط به سیستم اعصاب مرکزی و محیطی و کلیه‌ها ممکن است در اثر تماس درازمدت با سرب در مقادیری که باعث آلودگی کل جمعیت شهرنشین می‌گردد، باشد. اثبات این امر در جمعیت انسانی اگر غیرممکن نباشد، بسیار دشوار است.

تاکنون سرب غیرآلی مورد نظر ما بوده است درحالی که سرب آلی نیز به دلیل محلول بودن در چربی و سهولت جذب، احتمالاً سمی‌تر از سرب غیرآلی است. به عنوان مثال، سرب تری اتیل حاصل از احتراق سوختی که دارای سرب تترا اتیل می‌باشد، مستقیماً از طریق جذب پوستی وارد مغز گردیده و ایجاد آنسفالوپاتی می‌نماید. این امر از عوامل ایجاد مسمومیت در کارگران صنایع تولید سرب تترا اتیل بوده است. سم ناشی از سرب تترا اتیل به سرعت تأثیر نموده و با علایم هذیان‌گویی، توهم و آتاکسی (ناهماهنگی حرکات عضلانی) در بیمار ظاهر می‌گردد.

اینکه مقدار سرب موجود در هوا، غذا و آب تا چه اندازه می‌تواند برای سلامتی

1. Barltrop
2. Department of Health and Social Security

کودکان و بزرگسالان خطرناك باشد، هنوز ناشناخته است. با این وجود احتمال ازبین بردن آلودگی و خطرات ناشی از آن با جدا کردن سرب از بنزین بدون اینکه بر قیمت آن یا عملکرد اتومبیل‌ها تأثیر چشمگیری بگذارد، وجود دارد. براساس مطالعات انجام شده بر روی حیوانات و انسانها سرب برای هر دو گروه، بسیار سمی تشخیص داده شده است و می‌توان نشان داد که مقادیر گوناگونی از این ماده که بیشتر افراد در معرض آن قرار می گیرند بر مسیرهای بیوشیمیایی تأثیر می گذارد. مطمئناً تنها شیوه محتاطانه جهت کاهش تماس با این فلز سمی تا حد ممکن، کاهش مصرف و ورود آن به محیط است.

آلودگی آب

آب رودخانه‌ها، دریاچه‌ها و دریاها ممکن است مستقیماً توسط مواد زاید کارخانه‌ها و مراکز صنعتی و زباله‌های شهری آلوده گردد. آلودگی آبها همچنین ممکن است ناشی از موادی چون حشره کشها و کودهایی باشد که در کشاورزی مورد استفاده قرار می گیرند. این مواد توسط باران شسته شده و وارد دریاچه‌ها، رودخانه‌ها و در نهایت دریاها می‌شوند. باران همچنین می تواند مستقیماً مواد موجود در جو را جمع آوری نماید. زباله‌های سمی کمپانیهای صنعتی ممکن است در مخازن زیرزمینی ذخیره شوند که نشت سرب از این مخازن موجب آلودگی آبها و در نتیجه آلودگی آب مصرفی آن منطقه می گردد.

برخی از آلوده کننده‌های آب، از قبیل کودها و مواد زاید کشاورزی، فاضلاب و زباله‌های آلی حاصل از صنایع غذایی، منجر به رشد بی‌رویه جلبك‌ها و سایر گیاهان آبزی می گردد که در نهایت موجب اشغال محیط اطراف و مصرف مواد غذایی موجود می‌شوند. این جلبك‌ها پس از مرگ توسط باکتریهای هوازی تجزیه می‌شوند و به این ترتیب اکسیژن موجود در آب نیز مصرف خواهد شد. سپس باکتریهای بی‌هوازی از مواد باقی‌مانده از تجزیه جلبك‌ها در کف رودخانه یا دریاچه‌ها تغذیه می کنند. این باکتریها سمومی تولید می کنند که در صورت فقدان اکسیژن، موجب راکدشدن آب و در نتیجه مرگ سایر موجودات آبزی مانند ماهیها می گردند. به چنین روندی یوتروفیکاسیون می گویند.

انسانها و سایر حیوانات و گیاهان نیز ممکن است از طریق نوشیدن آب یا زیستن در

آن و یا خوردن موجوداتی که قبلاً از این آب مصرف نموده‌اند، در معرض این آلودگی قرار گیرند. البته در کشورهای غربی آب آشامیدنی طبیعتاً تصفیه شده است، اما این امر در کشورهای کمتر توسعه یافته رایج نمی‌باشد. با این حال برخی از مواد سمی مانند فلزات سنگین، با روشهای عادی پاکسازی آب، تصفیه نمی‌شوند.

آلوده کننده‌های آب به طرق گوناگون بر موجودات زنده محیط تأثیر می گذارند. غلظت‌های بالا از یك ترکیب سمی ممکن است بیشتر موجودات زنده و یا همه آنها را در منطقه‌ای که غلظت ماده سمی افزایش می‌یابد، از بین ببرد. البته پس از مدتی این منطقه با مهاجرت جانوران مناطق دیگر، جمعیت از دست رفته خود را باز خواهد یافت. آلوده کننده‌های قویتر آب ممکن است به طریقی بر چرخه تولید مثل برخی از موجودات نیز آسیب وارد سازند. به عنوان مثال، تخم ماهیها نسبت به مقادیر ناچیز ترکیبات سمی بسیار حساس هستند که این امر منجر به کاهش جمعیت ماهیها می گردد.

روش دیگر تأثیر یك ماده آلوده کننده بر محیط زیست، ورود آن به زنجیره‌های غذایی بدون آسیب رساندن به موجودات پایین زنجیره است. این ماده موجودات صیاد بالای زنجیره غذایی را از بین برده و یا در چرخه تولید مثل آنان اختلال ایجاد می‌نماید. ترکیبات مقاومی چون متیل جیوه و د.د.ت با ورود به زنجیره‌های غذایی به شیوه فوق عمل می کنند.

ماده آلوده کننده ممکن است در محیط طی روندهای شیمیایی و بیوشیمیایی تغییر ماهیت دهد. بنابراین دو عامل مهم در آلودگی محیط زیست یکی عملکرد زنجیره‌های غذایی و دیگری تغییر ماهیت ترکیبات آلوده کننده در محیط است.

زنجیره‌های غذایی

بیشترین احتمال تماس یك موجود خاکزی با ترکیبات سمی، از طریق مصرف مواد غذایی امکان‌پذیر است. زنجیره غذایی یکی از مسیرهایی است که طی آن انسانها و حیوانات در معرض آلوده کننده‌های مقاوم قرار می گیرند. مواد ممکن است بسته به ویژگیهای خاص یك سیستم در یك محیط یا در بدن گونه‌هایی از جانداران، مقاوم، اما در محیط یا در سایر گونه‌های جانداران مقاوم نباشند. مواد آلوده کننده ممکن است از طریق

آب، خاك و هوا در زنجیره غذایی وجود داشته باشند. زنجیره غذایی گیاه‌خواری و فرسایشی دو نوع زنجیره اصلی غذایی به شمار می آیند. در زنجیره غذایی گیاه خواری یك موجود گیاه‌خوار خورده می‌شود و این موجود نیز به نوبه خود توسط یك موجود گوشتخوار خورده می‌شود و این زنجیره همین‌طور ادامه می‌یابد (جدول ۳ـ۷). زنجیره غذایی فرسایشی شامل تجزیه موجودات زنده پس از مرگ آنهاست. موجودات این نوع زنجیره معمولاً کوچك بوده و در بالا و پایین زنجیره تفاوتی در اندازه‌های آنها مشاهده نمی‌شود. هردو نوع زنجیره غذایی ممکن است مانند سایر روابط غذایی با مسمومیتهای محیطی سر و کار داشته باشند. کل این سیستم را می توان شبکه غذایی نامید.

میزان ماده آلوده کننده در موجودات، در هر رده‌ای از چرخه غذایی که باشند (جدول ۳ـ۷) را می توان تعیین و از مقایسه آنها یك فاکتور غلظتی به دست داد، اما این عمل باید بسیار دقیق و محتاطانه انجام گیرد. به عنوان مثال شیوه انتخاب نمونه‌هایی از افراد یك جمعیت خود ممکن است با خطاهای اساسی همراه باشد. روش ایده‌آل انتخاب نمونه به طور اتفاقی می‌باشد که البته همیشه این‌طور نیست. چنانچه نمونه‌های مورد نظر اجساد حیوانات باشد، مقدار یك آلوده کننده بخصوص در بدن این موجودات بسته به علت مرگ آنها با یکدیگر تفاوت فاحش دارد. در واقع غلظت ماده آلوده کننده در بدن موجودات زنده، حداقل به اندازه غلظت آن در بدن موجوداتی که به دلایل نامعلوم از بین رفته‌اند، حایز اهمیت می‌باشد. علت این امر را می‌توان در اثرات نافذ آلوده کننده‌ها بر کل جمعیت مانند تأثیر بر شیوه تولید مثل یا تخم گذاری جست‌وجو نمود. نکته مهم دیگر این است که حضور یك ماده شیمیایی در محیط صرفاً به معنی آلودگی شدید محیط نیست و همین‌طور وجود یك ماده شیمیایی در بدن موجود زنده نیز لزوماً ایجاد اثرات سمی نمی کند. توانایی ما در تعیین مقادیر جزئی ترکیبات سمی نباید باعث نادیده انگاشتن لزوم انجام یك ارزیابی دقیق و تحلیل اطلاعات موجود گردد. برخلاف تجربیات کنترل شده آزمایشگاهی، تماس محیطی با آلوده کننده‌ها اغلب منقطع و متناوب بوده و آلوده کننده‌ها همیشه به یك وضعیت پایدار نمی‌رسند و حتی ممکن است از بی ثباتی قابل ملاحظه‌ای نیز برخوردار باشند. همان‌طور که قبلاً ذکر گردید، پایداری یك ماده شیمیایی در گونه‌ها و اکوسیستم‌های مختلف، متفاوت

است. به عنوان مثال، گزارش شده است که پستانداران کوچك در بدن خود میزان پایینی از حشره کشهای اورگانوکلرین دارند، در حالی که پرندگانی که از این موجودات تغذیه می کنند مقادیر خیلی بیشتر و حتی کشنده‌ای از این ماده در بدنشان یافت می‌شود. این امر ممکن است به دلیل تفاوت متابولیسم ماده آلوده کننده در بدن این دو گونه متفاوت از جانداران باشد. بنابراین پستاندار می تواند ترکیب سمی را بسرعت مهار و دفع نماید، اما پرنده به دلیل عدم توانایی دفع ترکیب سمی، آن را در بدن خود ذخیره می کند. در بررسی این مشکل نیز نمونه‌برداری عامل مهمی به شمار می آید، چرا که موجودات صیاد ممکن است صید خود را از منطقه وسیعی که میزان تماس موجودات آن با ماده آلوده بسیار متنوع می‌باشد، به دست آورند. واضح است که سم‌شناسی محیطی با سیستم‌های پیچیده‌ای سر و کار دارد که پیش‌بینی آنها گاهی بسیار دشوار می‌باشد.

اگرچه اثرات فردی مواد آلوده کننده ممکن است از دیدگاه ما بسیار مهم تلقی شود، اما تأثیر آن از نظر اکولوژیکی و بیولوژیکی بر کل جمعیت انسانی از اهمیت بیشتری برخوردار است. بنابراین آلوده کننده‌ای که باعث کاهش یا توقف تولید مثل گونه‌ها می گردد، در برخی موارد مهمتر از آلوده کننده‌ای است که علی‌رغم داشتن اثرات سمی حاد، تنها موجب از بین رفتن موجودات مسن‌تر یا حساس‌تر گونه مورد نظر می‌شود. واضح است که آلوده کننده نوع دوم به مراتب خطرناك‌تر از نوع اول است، اما در صورت بالا بودن ظرفیت تولیدمثل قربانیان این ماده پیش از مرگ، این آلوده کننده تأثیر چندانی بر جمعیت آن گونه نخواهد داشت. ترکیب سمی نیز یکی دیگر از علتهای مرگ به شمار می آید. واقعیت امر این است که همه افراد یك جمعیت معین دارای قابلیت تولیدمثل نمی‌باشند و بنابراین میزان تأثیر یك آلوده کننده سمی که تنها منجر به مرگ تعداد معدودی از افراد آن جمعیت می‌شود، ممکن است بسیار کمتر از میزان مورد انتظار ما باشد.

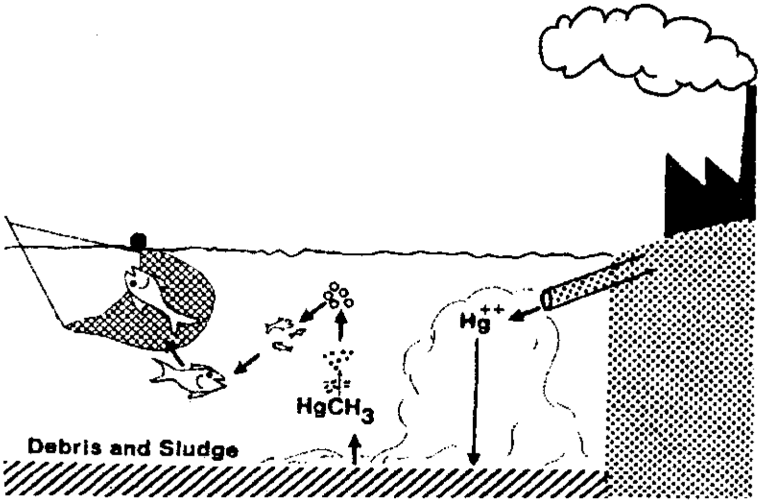
تأثیر حشره کشهای اورگانوکلرین بر پوسته تخم پرندگان صیاد، که در فصل هفتم به آن اشاره شد، نمونه‌ای از تأثیر مواد آلوده کننده بر چرخه تولیدمثل و مشکلات ناشی از آفت کشهای پایدار در زنجیره غذایی می‌باشد. از آنجا که پرنده صیاد در بالاترین نقطه زنجیره غذایی قرار می گیرد، ممکن است بیشترین غلظت ماده آلوده کننده را در بدن خود

داشته باشد. در بریتانیا جمعیت قوشهای تیز پر شکاری بین سالهای ۱۹۵۵ و ۱۹۶۲ کاهش چشمگیری داشته است. در این اثنا شکستن تخم این پرندگان در اثر کم شدن ضخامت پوسته تخم نیز به کاهش جمعیت آنها کمك می کرد. بنابراین میان مقاومت پوسته تخم پرندگان و شاخص ضخامت پوسته یك رابطه خطی وجود دارد. براساس مطالعات انجام شده، تخم قوشهای تیزپر شکاری بین سالهای ۱۹۷۰ و ۱۹۷۴، دارای شاخص ضخامت کمتری نسبت به سالهای ۱۸۵۰ تا ۱۹۴۲ بودند.

DDE، متابولیت د.د.ت، یکی از علل افزایش ضخامت پوسته تخم پرندگان شناخته شده است. ایجاد سمیت مستقیم از طریق دلدرین را نیز از عوامل دیگر کاهش جمعیت قوشها می‌دانند. در مناطقی چون شمال اسکاتلند، نسبت به مناطق جنوبی بریتانیا، شاخص ضخامت پوسته تخم پرندگان بیشتر و میزان DDE کمتر می‌باشد. مطالعات مشابه در امریکا بر روی بازها، حاکی از وجود یك ارتباط نزدیك میان ضخامت پوسته تخم این پرندگان و غلظت DDE در محیط بود (شکل ۲ـ۷).

آلوده کننده‌هایی که باعث آلودگی آبها می‌شوند، درصورت یونیزه یا محلول بودن در آب، ممکن است در آب حل شوند و یا فقط با آب مخلوط گردند (بدون اینکه خواص اصلی خود را از دست بدهند). این ترکیبات همچنین ممکن است در صورت هیدروفوبیك بودن، به شکل ذرات معلق یا متراکم، صورت اصلی خود را مانند روغن حفظ نموده و به طور غیرپراکنده و پیوسته روی سطح آب قرار گیرند. با این حال ممکن است غلظت ترکیبات محلول در آب به حدی برسد که برای موجودات آبزی و انسان سمی باشد، مگر اینکه این ترکیبات در سیستم محدود شده‌ای قرار گیرند که در نهایت تمایل به پراکندگی پیدا کنند. احتمال تجمع چنین ترکیباتی در بدن موجودات زنده وجود ندارد، اما ترکیبات هیدروفوبیك عملکرد متفاوتی دارند. ترکیبات غیرقطبی که بیشتر محلول در چربی هستند تا محلول در آب، براحتی توسط موجودات زنده جذب می گردند. جذب این ترکیبات بخصوص در موجودات آبزی که با عبور آب از آبشش‌ها، اکسیژن، و با فیلتر نمودن آب، غذا به دست می‌آورند، بیشتر است. بنابراین موجودات زنده کوچکی چون دافنه و زئوپلانکتون، ازطریق آلوده کننده‌های چربی دوست، مانند د.د.ت آلوده می گردند. این موجودات

کوچك توسط موجودات بزرگتر از خود مانند ماهیهای کوچك خورده شده و این آلودگی وارد بافت چربی آنها می گردد. اما اگر پس از خورده شدن تعداد زیادی از موجودات کوچك، ماده آلوده کننده بسرعت دفع نشود، غلظت آن در بدن موجود بزرگتر افزایش خواهد یافت. این روند همچنان توسط موجودات بزرگتر و بزرگتر ادامه می یابد تا اینکه میزان تجمع ترکیب آلوده کننده در صیاد اصلی در بالاترین نقطه زنجیره غذایی به حدی برسد که ایجاد اثرات سمی نماید (جدول ۳ ـ ۷، شکل ۴ ـ ۸). زنجیره‌های غذایی ممکن است مختص موجودات آبزی همراه با آلوده کننده‌های آبی باشد، یا مربوط به موجودات هوازی و آلوده کننده‌های موجود در هوا، خاك، آب یا غذا و یا مجموعه‌ای از همه اینها باشد. بنابراین نکته مهم در هر زنجیره غذایی، میزان افزایش بیولوژیکی ماده طی گردش آن در زنجیره غذایی است. علاوه بر این تماس موجودات پایین زنجیره با مقادیر ناچیزی از ترکیب مورد نظر، تولید مسمومیت نمی کند و در نتیجه این موجودات به حیات خود ادامه داده و بتدریج صیادان بالاتر زنجیره را آلوده می نمایند.



شکل ۴ ـ ۸.

روندی که طی آن جیوه غیر آلی حاصل از ضایعات کارخانه‌ها وارد زنجیره غذایی شده و موجب مسمومیت صدها نفر از ساکنان خلیج میناماتا در ژاپن گردید. جیوه غیر آلی به واسطه میکرو ارگانیسم‌های موجود در لجنهای بی‌هوازی کف خلیج، متیله شده و میزان حلالیت آن در بافت چربی افزایش می یابد و به این ترتیب براحتی جذب بدن موجودات زنده می گردد.

از مهمترین ویژگیهای یك ماده جهت ورود به زنجیره غذایی، حلالیت آن در چربی و پایداری متابولیکی آن در سیستم‌های بیولوژیکی می‌باشد. این ویژگیها تعیین کننده میزان جذب ترکیب مورد نظر در بدن موجود زنده و توانایی جایگزینی و استقرار آن در بافت چربی تا هنگام خورده شدن آن توسط صیاد بعدی می‌باشند. ترکیبات هیدروفیل که قطبی و یونیزه می‌باشند، ممکن است وارد بدن موجودات زنده شوند، اما این ترکیبات معمولاً بسرعت از بدن جاندار خارج می‌شوند. آلوده کننده‌های لیپوفیل که پس از جذب بسرعت به متابولیتهای قطبی متابولیزه می‌شوند نیز مانند ترکیبات هیدروفیل تمایل به خروج از بدن جاندار دارند و بنابراین در بدن موجود زنده باقی نمانده و به بدن صیاد بعدی منتقل نمی‌شوند.

مورد فوق نمونه دیگری است که اهمیت خواص فیزیکی-شیمیایی را در سم‌شناسی نشان می‌دهد.

برخی از آلوده کننده‌های محیطی ذاتاً لیپوفیل نیستند، اما این ترکیبات ممکن است پس از متابولیزه شدن توسط میکروارگانیسم‌ها، گیاهان یا حیوانات بزرگتر به متابولیتهای لیپوفیل پایدارتری تبدیل شوند. د.د.ت نمونه‌ای از مورد فوق است به طوری که متابولیت این ترکیب، یعنی DDE دارای خواص لیپوفیلی و پایداری بیشتری می‌باشد (شکل ۱-۷ و جدول ۲-۷). نمونه دیگر از این دسته، جیوه غیرآلی است که در زیر به آن اشاره خواهد شد.

اکنون به بررسی نمونه‌ای از یك آلوده کننده محیطی می‌پردازیم که عوامل ذکر شده فوق در آن دخالت دارند.

جیوه و متیل جیوه

جیوه گرمترین، سردترین و مؤثرترین شفابخش، یك قاتل بی‌رحم، یك داروی با ارزش، یك سم کشنده و دوستی است که می‌تواند تملق نماید و دروغ بگوید.[1]

1. Wood all, J. (1639) The Surgeon' Mate or Military & Domestic Surgery London, p. 256, guoted from Cassarett and Doull's Toxicology.

جیوه نیز مانند سرب، فلزی بسیار سمی است که از شناسایی خواص سمی آن قرنها می‌گذرد. ریشه عبارت «دیوانه مثل یك کلاهدوز»[۱] از کارگرانی گرفته شده است که جهت بالا بردن کیفیت نمدی که در تهیه کلاه به کار می‌بردند، از نمك‌های جیوه استفاده کرده و در نتیجه در معرض این نمکها قرار می‌گرفتند. قرنها است که از جیوه و نمکهای آن استفاده‌های گوناگونی می‌شود. حتی در سده‌های میانه نیز این فلز جهت درمان سیفلیس به کار برده می‌شد.

جیوه به سه صورت شیمیایی وجود دارد: عنصری، آلی و معدنی که هر سه به نوعی سمی می‌باشند. عنصر جیوه (Hg^0) که اغلب در ابزار آلات علمی کاربرد دارد، به صورت بخار جذب شده و بشدت سمی می‌باشد. جیوه حتی در دمای معمولی اتاق بسرعت تبدیل به بخار می‌شود و تماس با این بخار ممکن است موجب آسیب سیستم اعصاب مرکزی گردد. جیوه معدنی (Hg^{+2}، Hg^{+}) موجود در نمکهای جیوه جذب سریعی ندارد اما در صورت دسترسی به بدن انسان آسیب شدیدی به کلیه‌ها وارد می‌سازند. موجودات زنده ترکیبات جیوه آلی ($R\text{-}Hg^{+}$) را بسرعت جذب می‌کنند و بنابراین، این ترکیبات به مراتب خطرناك‌تر از جیوه معدنی به شمار می‌آیند. اعضای هدف در این مورد نیز مانند عنصر جیوه، مغز و سیستم عصبی می‌باشند.

صورتهای گوناگون جیوه ممکن است با مکانیزم‌های اساساً مشابهی که باعث واکنش فلز یا یونهای آن با گروههای سولفیدریل می‌شود، وارد عمل گردد. این گروههای سولفیدریل ممکن است بخشی از یك پروتئین مانند یك آنزیم باشد و به همین دلیل جیوه یك مهارکننده قوی آنزیمی محسوب می‌شود که گروه SH جزء اساسی آن به شمار می‌آید. متفاوت بودن سمیت سه صورت مختلف جیوه از تفاوت در نحوه توزیع آنها ناشی می‌شود. عنصر جیوه بسرعت جذب ریه‌ها گردیده و در گلبولهای قرمز خون اکسیده شده و به Hg^{+2} تبدیل می‌شود. Hg^0 نیز بسرعت جذب مغز و جنین گردیده و در این بافتها به Hg^{+2} متابولیزه می‌شود. بنابراین جیوه به علت یونیزه شدن در این جایگاهها به دام افتاده و متعاقباً

1. Mad as a Hatter

باعث آسیب شدید بافت عصبی می گردد. جیوه غیر آلی قادر به عبور از سد خونی ـ مغزی نیست، اما با ورود به کلیه موجب آسیب این عضو می‌شود. حلالیت جیوه آلی در چربی به حدی است که از این طریق می تواند در سیستم اعصاب مرکزی توزیع و در آنجا به Hg^{+2} اکسیده شود و سپس به سیستم عصبی آسیب شدیدی وارد سازد. بنابراین با وجود سمی شدن هر سه صورت جیوه در اثر اتصال با گروههای سولفیدریل موجود در پروتئین‌ها، نوع سمیت آنها بسته به نحوه توزیعشان متفاوت می‌باشد. مورد فوق نمونه دیگری است که اهمیت توزیع در سمیت ترکیبات خارجی را نشان می‌دهد.

در گذشته تماس با جیوه بیشتر شغلی بوده است تا محیطی، اما اخیراً جیوه را نیز آلوده کننده محیطی به شمار می آورند. این آلودگی از مصرف قارچ کشهای اورگانو مرکوری و کاربرد صنعتی جیوه در ساخت انواع پلاستیك، کاغذ و باطریها و متعاقباً ریخته شدن ضایعات آلوده کارخانجات تولید کننده آنها به رودخانه‌ها و دریاچه‌ها ناشی می‌شود. نمونه شدیدی از این نوع آلودگی، به میزان ۱۰۰۰ بخش در میلیون، در آبهای مجاور یك کارخانه تولید باطری در میشیگان کشف گردید و این در حالی است که میزان مجاز آن ۵ بخش در بیلیون می‌باشد. جیوه را حتی در هوا نیز پیدا کرده‌اند که احتمالاً از مراکز صنعتی ناشی می‌شود.

در گذشته به ضایعات ناشی از جیوه غیر آلی اهمیت زیادی نمی‌دادند و گمان می کردند که این مواد نسبتاً بی‌ضرر بوده و براحتی پخش می گردند.

مصرف قارچ کشهای جیوه‌ای در مزارع، هنگام آبیاری موجب آلودگی آبها می‌شوند. گیاهانی که مغز ساقه چوبی دارند، و گیاهان کلروآلکالی از منابع دیگر جیوه محیطی به شمار می آیند. این منابع و منابع دیگر جیوه در مقادیر قابل ملاحظه‌ای که توسط دانشمندان سوئدی کشف گردیده است، احتمالاً از عوامل آلودگی ماهیهای آب شیرین می‌باشند. این ترکیبات نیز مانند سایر مواد محلول در چربی موجود در محیط، ممکن است دارای غلظت بیولوژیکی در زنجیره غذایی باشند.

امروزه ضایعات جیوه تحت کنترل بوده و قارچ کشهای اورگانو مرکوری نیز از رده مصرف خارج شده‌اند.

در ژاپن وقوع حادثه‌ای تراژیك و بسیار ناخوشایند در دهه ۱۹۵۰، خطرات ناشی از

جیوه غیر آلی را به عنوان یك آلوده کننده آبی بیش از پیش روشن ساخت. در سال ۱۹۵۷ یك کارخانه تازه تأسیس در سواحل خلیج میناماتای[1] ژاپن شروع به تولید کلرید وینیل و استالدئید نمود. کلرید جیوه به عنوان کاتالیزور در واکنش‌ها به کار برده می‌شد که پس از مصرف، همراه با بقیه ضایعات کارخانه وارد خلیج می گردید. ظرف مدت یکسال بیماری جدیدی میان ماهیگیران محلی و خانواده‌هایشان شیوع پیدا کرد که آن را بیماری میناماتا نامیدند. علایم این بیماری حتی در گربه‌های خانگی آنها نیز قابل مشاهده بود. در نهایت دریافتند که این بیماری از غذاهای دریایی آلوده ناشی می‌شود و در سال ۱۹۵۹ به جیوه مشکوك شدند. در سال ۱۹۶۰ وجود متیل جیوه در غذاهای دریایی مورد شناسایی قرار گرفت و در سال ۱۹۶۱ نیز وجود این ماده را در رسوبات کارخانه‌ها کشف نمودند. متیل جیوه از طریق غذاهای دریایی آلوده به این ماده جذب بدن افراد محلی می گردید. جیوه آلی، برخلاف جیوه غیر آلی محلول در چربی می‌باشد و به همین دلیل در بدن موجودات آبزی تجمع یافته و یك زنجیره غذایی جداگانه به وجود می آورد. بعدها معلوم شد جیوه غیر آلی که به داخل رودخانه‌ها، دریاچه‌ها یا دریاها ریخته می‌شود، اساساً فعال نیست، اما بواسطه میکرو ارگانیسم‌ها می تواند بیومتیله شده و به متیل جیوه تبدیل شود (شکل ۴ـ۸). این امر بویژه در شرایط بی‌هوازی مانند لجن‌های انباشته شده در کف خلیج میناماتا صورت می گیرد. همه این عوامل بیش از پیش بر بی‌ضرر نبودن جیوه غیر آلی ریخته شده در رودخانه‌ها و دریاچه‌ها، و عدم انتشار آن صحه می گذارند.

آلودگی آب در میناماتا، ۷۰۰ مورد مسمومیت و بیش از ۷۰ مورد تلفات به دنبال داشت. تبدیل این ضایعات به مواد دیگر توسط کارخانه، باعث کاهش این بیماری گردید. مصرف ترکیبات اورگانو مرکوری به عنوان قارچ کش جهت اصلاح دانه، سبب مسمومیتهای عمومی در نقاط گوناگون دنیا گردیده است. مصرف دانه‌های اصلاح شده به عنوان ماده غذایی توصیه نمی‌شود، اما این دانه‌ها ممکن است به مصرف تغذیه دامها برسند که در این صورت باعث آلودگی گوشت این حیوانات خواهند شد. نمونه‌ای از

1. Minamata

این نوع مسمومیت گسترده در اثر مصرف قارچ کشهای آلکیل جیوه جهت اصلاح دانه‌های غلات، در سالهای ۱۹۷۱ و ۱۹۷۲ در عراق به‌وقوع پیوست. این حادثه موجب مسمومیت ۶۰۰۰ نفر و مرگ ۵۰۰ نفر گردید.

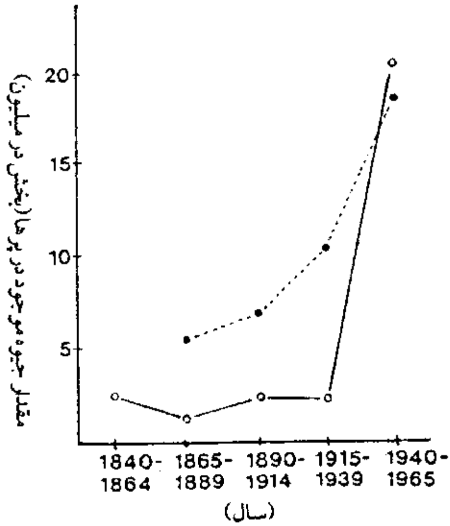
واقعه دیگر در سال ۱۹۶۹ در خانواده‌ای از اهالی نیومکزیکو اتفاق افتاد. این خانواده با خوردن گوشت خوکهایی که با حبوبات اصلاح شده تغذیه شده بودند، مسموم گردیدند. سه فرزند این خانواده که گوشت این خوکها را خورده بودند، دچار عوارض غیرطبیعی رفتاری و اختلالات عصبی گردیدند. یکی از کودکان که در رحم مادر در تماس با جیوه قرار گرفته بود، با آسیب مغزی متولد شد که البته میزان جیوه موجود در ادرار نوزاد ده برابر مقدار آن در ادرار مادر بود.

علایم مسمومیت با متیل جیوه پس از ورود این ترکیب به سیستم اعصاب مرکزی، باعث اختلال حافظه، پاراستزی، آتاکسی، کم شدن میدان دید، از بین رفتن هماهنگی عضلانی، بی‌ثباتی عاطفی و در نهایت فلج مغزی می‌گردد. فلج مغزی اندوهبارترین اثر متیل جیوه در میناماتا بود. این ماده در کودکان و نوزادان بیشترین اثر را داشت و نوزادانی که در دوران جنینی در معرض متیل جیوه قرار گرفته بودند نیز با وجود اینکه مادرانشان هیچ‌گونه علایمی دال بر مسمومیت بروز نمی‌دادند، با فلج مغزی شدیدی متولد شدند. این امر از ویژگیهای کلاسیک یك تراتوژن می‌باشد. متیل جیوه می‌تواند از جفت عبور نموده و سپس در بافت چربی و مغز نطفه و جنین تجمع یابد. علاوه بر این میزان تجمع متیل جیوه در گلبولهای قرمز جنین ۳۰ درصد بیشتر از مقدار آن در گلبولهای قرمز افراد بزرگسال می‌باشد. آسیب ناشی از متیل جیوه دایمی و مادام‌العمر می‌باشد.

متیل جیوه در مغز دی‌متیله شده و تبدیل به جیوه غیرآلی می‌شود که این ماده می‌تواند با اتصال به گروههای سولفیدریل آنزیمها، آنها را غیرفعال نماید. متیل جیوه در بدن دارای نیمه عمر طولانی، یعنی در حدود ۷۰ روز می‌باشد. این ماده بویژه در کبد و مغز که ۱۰ تا ۲۰ درصد از کل جیوه موجود در بدن را نگهداری می‌کند، جایگزین می‌گردد. میزان مجاز جذب روزانه متیل جیوه با فاکتور سلامتی ۱۰، به کمك معیار فوق و آگاهی از میزان غلظت سمی این ماده، روزانه ۰/۱ میلی گرم برآورد می‌گردد. این مقدار معادل با خوردن

۲۰۰ گرم ماهی آلوده به ۰/۵ بخش در میلیون جیوه است، اما جیوه موجود در بدن ماهیهای دریاچه میشیگان و سواحل سوئد در برخی موارد به ۱۰ برابر این مقدار می‌رسد.

پرندگان و سایر حیوانات نیز مانند انسانها ممکن است جیوه را به طریق خوراکی دریافت کنند. به عنوان مثال مطالعه بر روی پرندگان Crested Grebe حاکی از افزایش مداوم مقدار جیوه موجود در بافت از سال ۱۸۷۰ می‌باشد (شکل ۵ـ۸).



شکل ۵ـ۸.

بررسی افزایش مقدار جیوه دربدن دو گونه از پرندگان Crested Grebe (●) و (○) Goshawk در یك دوره ۱۰۰ ساله. مقدار جیوه از پرهای نمونه‌های گوناگون پرندگان سوئدی موجود در موزه تعیین گردیده است.

موادی از قبیل آفت کشها و سایر ترکیبات شیمیایی که ممکن است آلوده کننده محیط باشند، باید از نظر سمیت بر روی گونه‌های مختلف جانداران از جمله ماهیها، دافنه‌ها، زنبورهای عسل و کرمهای خاکی مورد آزمایش قرار گیرند. تست‌های سنجش مسمومیتهای محیطی نیز منوط به تعیین میزان درخواست اکسیژن شیمیایی و بیوشیمیایی[1] است که اختصاراً به آنها COD و BOD می گویند. BOD حاکی از توانایی

1. Biochemical and Chemical Oxygen Demand

میکروارگانیسم‌ها در متابولیزه نمودن یك ماده آلی و COD عبارت از مقدار اکسیژن مورد نیاز برای اکسیده نمودن ماده از نظر شیمیایی است. مقادیر COD و BOD بیانگر قابلیت انحطاط بیولوژیکی ماده می‌باشند. البته تست‌های دیگری از قبیل تعیین درجه فساد و انحطاط، میزان پایداری ترکیب را در محیط نشان می‌دهند. جزئیات بیشتر در این مورد را می‌توان در اسناد انتشاریافته توسط سازمانهای دولتی مربوطه ازجمله سازمان حفاظت محیط زیست[1] (EPA) در امریکا و وزارت بهداشت و سلامتی[2] (HSE) در بریتانیا جست و جو نمود.

پرسش‌ها

۱ ـ اهمیت موارد زیر را از نظر سم‌شناسی به طور مختصر و با ذکر مثال توضیح دهید.

الف ـ باران اسیدی

ب ـ زنجیره‌های غذایی

ج ـ رشد بیولوژیکی

۲ ـ علل اصلی، منابع و عواقب تأثیر آلودگی هوا بر سلامتی انسان را شرح دهید.

۳ ـ سم‌شناسی انسانی تماس محیطی با (الف) سرب یا (ب) جیوه را بررسی نمائید.

1. Environmental Protection Agency
2. Health and Safety Executive

فهرست منابع

Amdur,M. O. (1991) Air pollutants, in **Cassarett and Doull's Toxicology**, Amdur, M. O. Doull, J. and Klaassen, C. (Eds), 4th edition, New York: Pergamon Press.

Barltrop, D. (1985) Lead and Brain Damage, **Human Toxicology, 4:** 121.

Bown, W. (1994) Dying from too much dust, **New Scientists, 141** (1916), 12-13.

Francis, B. M. (1994) **Toxic Substances in the Environment, An Overview of Environmental Toxicology,** New York: John Wiley.

Guthrie, F. E. and Perry, J. J. (Eds) (1980) **Introduction to Environmental Toxicology,** New York: Elsevier.

Maynard, R.L. and Waller, R.E. (1993) Air pollution, in Ballantyne, B., Marrs, T. and Turner, P. (Eds), **General and Applied Toxicology**, Basingstoke, UK: Macmillan.

Menzer, R.E. (1991) Water and soil pollutants, in **Cassarett and Doull's Toxicology**, Amdur, M.O., Doull, J. and Klaassen, C. (Eds), 4th edition, New York: Pergamon Press.

Moriarty, F. (1988) **Ecotoxicology: The Study of Pollutants in Ecosystems**, 2nd edition, London: Academic Press.

Owens, R.V. and Owens, R. (1983) **Acidification of the Environment Including Acid Raid,** Powys: Pyramid.

Peakall, D.B. (1994) Biomarkers: the way forward in environmental assessment, **Toxicology and Ecotoxicology News, 1**, 55-60.

Pearce, F. (1987) Acid rain, **New Scientist**, 5 November, 1-4.

Rand, G.M. and Petrocelli, S.R. (1985) **Fundamentals of Aquatic Toxicology**, Washington, DC: Hemisphere.

Zakrewski, S.F. (1991) **Principles of Environmental Toxicology**, Washington, DC: American Chemical Society.

فصل نهم

سموم طبیعی

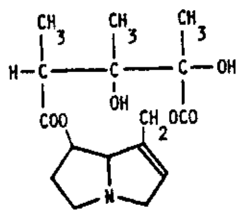
گرچه بسیاری از ترکیبات شیمیایی سمی موجود در محیط که باعث نگرانی افکار عمومی گردیده است، ساخت بشر می‌باشد، اما صدها نوع سموم طبیعی نیز وجود دارند که دارای منشأ حیوانی، گیاهی، قارچی و میکروبی می‌باشند. در واقع سمی‌ترین ترکیبات شناخته شده توسط بشر از دسته سموم طبیعی مانند سم بوتولینوم (جدول ۱ـ۱) می‌باشند و مسلماً تبلیغات در مورد مواد غذایی سالم و گیاه درمانی مبنی بر سالم و بی‌ضرر بودن ذاتی مواد طبیعی، منطقی به نظر نمی‌رسد. به عنوان مثال، آلرژی به ترکیبات طبیعی موجود درغذا درست مثل آلرژی به افزودنیهای مصنوعی غذا است. برخی از این ترکیبات سمی طبیعی قرنهاست که شناخته و برای قتل و خودکشی به کار برده شده یا حتی گاهی به اشتباه به مصرف درمان دارویی رسیده‌اند (رجوع به فصل ۱).

گرچه ترکیبات طبیعی نیز گاهی باعث بروز مسمومیتهای تصادفی می‌شوند، اما موارد آن در مقایسه با مسمومیتهای ناشی از مصرف بیش از حد دارو نسبتاً کمتر است. سموم طبیعی دارای ساختار و شیوه عملکرد متفاوتی هستند و پرداختن به هر یك از موارد گوناگون آن به‌طور جداگانه از حدود این کتاب خارج است. بنابراین ما تنها به بررسی

تعدادی از نمونه‌های مهم و جالب توجه ترکیبات سمی گیاهی، حیوانی، قارچی و میکروارگانیسمی می‌پردازیم.

سموم گیاهی

انواع بسیاری از سموم گیاهی شناخته شده وجود دارند که محدوده وسیعی، از محرك اسید فرمیك موجود در گزنه (و مورچه‌ها) گرفته تا ترکیبات سمی‌تر، مانند آتروفین موجود در دانه‌های کشنده تاجریزی (آتروپا بلادونا)[1]، سیتیزین[2] موجود در آبنوس و کونین[3] موجود در شوکران (صنوبر امریکایی) را شامل می‌شود. ما در اینجا به بررسی تعدادی از سموم گیاهی نه چندان شناخته شده که اخیراً مورد شناسایی قرار گرفته‌اند می‌پردازیم.



Monocrotoline

شکل ۱ـ۹.
ساختمان آلکالوئید پیرولیزیدین مونوکروتالین.

روغن پونه

روغن پونه و گیاه تهیه شده از آن که در آمریکا آزادانه خرید و فروش می‌شود، جهت سقط جنین مورد استفاده قرار می‌گیرد. این گیاه ممکن است در تهیه چای به کار رود و یا روغن آن مستقیماً به مصرف خوراکی برسد که در هر دو حالت ایجاد اثرات سمی بویژه آسیب کبدی و سقط جنین می‌نماید. این روغن دارای تعدادی از ترکیبات ترپن‌دار بوده و جهت ایجاد مسمومیت، بروز یك واکنش متابولیکی ضروری به نظر می‌رسد.

1. Atropa belladonna
2. Cytisine
3. Coniine

ریسین

ریسین ماده‌ای بسیار سمی است که از دانه‌های گیاه کرچك به دست می‌آید. قدرت مسمومیت این سم زمانی مورد توجه بیشتر قرار گرفت که گروهی ادعا کردند پلیس مخفی بلغارستان، جرجی مارکو، خبرنگار بلغاری را در سال ۱۹۷۸ در لندن با این سم به قتل رسانده است. اگرچه در بدن قربانی هیچ گونه اثری از سم نیافتند، اما روشن بود که مقتول با سمی بسیار مهلك کشته شده است که علایم آن مسمومیت با ریسین را نشان می‌داد. یك قرص ریز فلزی از زخمی که روی پای قربانی بود، پیدا کردند که به نظر می‌رسید در اثر برخورد تصادفی با چتر باشد. تقریباً مسلم بود که این قرص کوچك، حاوی مواد سمی تنها به اندازه چند نانوگرم می‌باشد. ریسین پروتئین کوچکی است که دارای دو رشته پلی پپتیدی، یکی رشته کوتاه A و دیگری رشته بلند B می‌باشد. دو رشته A و B از طریق یك پل دی سولفیدی به یکدیگر متصل هستند. رشته B با اتصال به بخش گالاکتوزی گلیکوپروتئین، مولکول ریسین را به لایه خارجی سلول پستاندار متصل می‌نماید. غشای سلولی فرورفتگی پیدا کرده و ریسین در داخل یك واکوئل به درون سلول برده می‌شود. مولکول ریسین از گلیکوپروتئین جدا شده و پل دی سولفید اتصال میان رشته‌های A و B شکسته می‌شود. رشته B با ایجاد کانالی در دیواره سلول واکوئل، امکان ورود رشته A به سیتوپلاسم را فراهم می‌نماید. این رشته پس از ورود به سیتوپلاسم خود را به ریبوزومها رسانده و با متوقف نمودن سنتز پروتئین باعث مرگ سلول می‌شود. تنها یك ریسین برای از بین بردن یك سلول کافی می‌باشد.

آلکالوئیدهای پیرولیزیدین[1]

گروهی از این آلکالوئیدها به وسیله گیاهان گونه‌های سنسیو[2]، هیلوتریپیوم[3] و کروتولاریا[4] تولید می‌شوند که بسیاری از آنها در سراسر جهان به صورت علف‌های هرز

1. Pyrrolizidine
2. Senecio
3. Heliotropium
4. Crotolaria

یافت می‌شوند. گیاهان در شرایط خاص باعث آلودگی غلات می‌گردند که مصرف آرد تهیه شده از این غلات توسط انسان ایجاد مسمومیت می‌نماید. این نوع مسمومیت در نقاط مختلف دنیا بویژه در مناطقی ایجاد می‌شود که به دلیل نامناسب بودن وضعیت کشاورزی، افراد بومی منطقه مجبور به مصرف این محصولات آلوده باشند. به عنوان مثال طی دهه ۱۹۳۰، سفیدپوستان فقیر آفریقای جنوبی به دلیل مصرف گندم آلوده به عنوان غذای اصلی، تحت تأثیر اثرات سمی این آلکالوئیدها قرار گرفتند، اما ساکنان منطقه بانتو در همسایگی آنها که ذرت غیر آلوده مصرف می‌نمودند، دچار مسمومیت نشدند. اخیراً مسمومیتهایی از این قبیل در تاشکند، هند مرکزی و شمال افغانستان مشاهده شده است. در یك حادثه که طبق گزارش ۱۶۰۰ نفر مسموم گردیدند، گندمهای پوست کنده، آلوده به دانه‌های هیلوتروپیوم پوپووی با حداقل ۰/۵ درصد غلظت آلکالوئیدی بودند. این گیاهان بویژه در هند غربی ممکن است در طب سنتی جهت تهیه چای گیاهی مورد استفاده قرار گیرند. حایز اهمیت بودن این آلکالوئیدها به این دلیل است که پس از یك تماس حاد مانند نوشیدن چای گیاهی، ایجاد نوع بخصوصی از بیماری کبدی به نام ونو-اوکلوسیو[1] می‌نماید. تماس مزمن با این آلکالوئیدها نیز در دوزهای ناچیز منجر به سیروز[2] کبدی می‌شود که در برخی از مناطق هند غربی مشاهده شده است و طبق کالبد شکافیهای انجام شده، حدود یك سوم از این بیماری به کشور جامائیکا مربوط می‌شود آلکالوئیدهای دیگری چون مونوکروتالین[3] که به اجمال مورد بررسی قرار گرفته است، (شکل ۱-۹)، طی یك واکنش متابولیکی به یك متابولیت فعال تبدیل می‌شود که سلولهای دیواره‌ای سینوزوئیدهای کبدی و هپاتوسیت‌ها را تخریب نموده و منجر به نکروز هموراژیك[4] و در نهایت بیماری ونو-اوکلوسیو می‌گردد. انسداد عروق خونی در کبد در نهایت باعث دگرگونی ساختار عروقی کبد می‌گردد به طوری که با تشکیل عروق خونی جدید، مسیر خونرسانی به کبد تغییر می‌یابد.

1. Veno-occlusive
2. Cirrhosis
3. Monocrotaline
4. Haemorrhagic necrosis

حیوانات نیز ممکن است در اثر تماس با سموم دچار مسمومیتهای ناشی از آن گردند. در مناطقی که مراتع بسیاری برای چرای حیوانات وجود داشته باشد، حیوانات از خوردن گیاهانی چون سنزیو[1] که دارای آلکالوئید هستند، خودداری می کنند، با این حال در برخی از کشورها مانند استرالیا مسمومیت هلیوتروپیوم در اسبها، گاوها و گوسفندان تلفات گسترده‌ای را به دنبال داشته است. مورد فوق می تواند مسیر دیگری جهت تماس انسانها با آلکالوئیدهای موجود در شیر گاوهایی باشد که از این نوع گیاهان تغذیه می کنند.

سرخس

گیاه سرخس حاوی ترکیبی به نام تکوئیلوسید است که در اثر تجزیه به ماده‌ای سرطانزا تبدیل می‌شود. جوانه‌های سرخس در ژاپن مصرف خوراکی دارد که این خود می تواند علت شیوع سرطان گلو در این کشور باشد. حیواناتی که این گیاه را به عنوان علف می‌خورند، دچار سرطان مثانه و روده می‌شوند. ترکیب حاصل از تجزیه تکوئیلوسید با DNA، بویژه با بنیان آدنین، ایجاد واکنش می‌نماید که از بین رفتن این بنیان باعث شکسته شدن زنجیره DNA می‌شود.

فلوروواستات

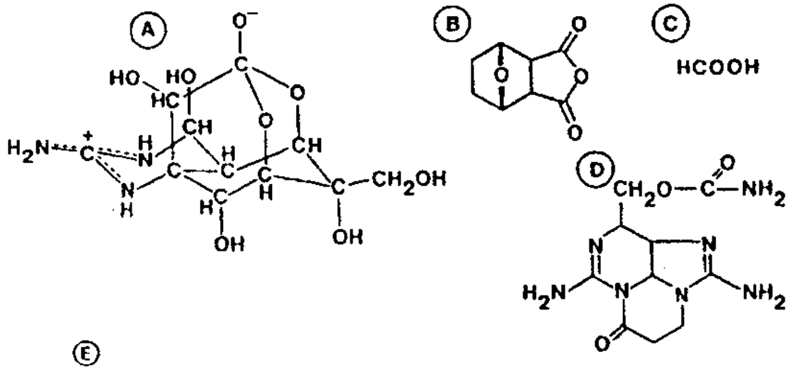
سمیت این سم گیاهی طبیعی در فصل هفتم مورد بررسی قرار گرفته است. بسیاری از سایر ترکیبات شناخته شده گیاهی وجود دارند که از جمله آنها می توان به هروئین، مرفین، شاهدانه، نیکوتین و دیژیتال[2] گل انگشتانه اشاره نمود.

سموم حیوانی

سموم حیوانی نیز مانند سموم گیاهی دارای ساختمان و عملکردهای بسیار متنوعی می‌باشند (شکل ۲ـ۹). اسید فرمیك، نمونه ساده و شناخته شده‌ای از این سموم است که در بدن مورچه‌ها یافت می‌شود (نام این اسید از کلمه لاتین formica، به معنی مورچه گرفته شده

1. Ragwort (Senecio jacoboea)
2. Digitalis

است.). نمونه‌های دیگر از این دسته سموم، تترودوتوکسین[1] موجود در بدن ماهی پافر[2] و ساکسی توکسین[3] موجود در بدن حلزون صدف‌دار و ماهی‌هایی است که از دینوفلاژلاتهای[4] بخصوصی تغذیه می‌کنند. سموم حیوانی معمولاً مخلوطی از



E

H2N - Ile - Ile - Tyr - Pro - Gly - Thr - Leu - Trp - Cys - Gly - His - Gly - Asn
Thr - His - Lys - Phe - Arg - Gly - Leu - Glu - Asn - Pro - Gly - Ser - Ser - Lys
Asp - Ala - Cys - Cys - Arg - Thr - His - Asp - Met - Cys - Pro - Asn - Val - Met
Ser - Ala - Thr - Asp - Thr - Leu - Gly - His - Lys - Ser - Glu - Gly - Ala - Ser
Arg - Leu - Ser - Cys - Asn - Asp _ Asn - Asp - Leu - Phe - Tyr - Lys - Asp - Ser
Phe - Tyr - Met - Lys - Gly - Val - Phe - Tyr - Ser - Ser - Ile - Thr - Asp - Ala
Asn - Leu - Ile - Asn - Thr - Lys - Cys - Tyr - Lys - Leu - Glu - His - Pro - Val
Tyr - His - Leu - Cys - Arg - Gly - Glu - Thr - Arg - Glu - Gly - Cys - Gly - Thr
Thr - Val - Asp - Lys - Ser - Lys - Pro - Lys - Val - Tyr - Gln - Trp - Phe - Asp
Tyr - Lys - Arg - Leu

شکل ۲ـ۹.

ساختمان انواع سموم حیوانی. A: تترودوتوکسین؛ B: کانتاریدین؛ C: اسید فرمیک؛ D: ساکسی توکسین؛ E: رشته آمینو اسید از سم فسفولیپاز A زنبور عسل.

1. Tetrodotoxin
2. Puffer Fish
3. Saxitoxin
4. Dinoflagellates

پروتئین‌های پیچیده می‌باشند. بیشتر ما در زندگی خود به نحوی دچار مسمومیت ناشی از سموم حیوانی گردیده‌ایم، حتی اگر این مسمومیت در اثر نیش یك زنبور وحشی یا زنبور عسل باشد. با این حال در برخی کشورها مرگ و بیماریهای ناشی از سموم حیوانی سهم مهمی را به خود اختصاص داده و علت اصلی بیماری و مرگ به شمار می آیند.

سموم مارها

مارگزیدگی یکی از متداولترین انواع مسمومیت با سموم در سراسر دنیا به شمار می آید. بسیاری از سموم مارها دارای عملکرد و محتویات مشابهی بوده و شامل مخلوطی از پروتئین‌ها و پلی‌پپتیدها می‌باشند. پروتئین‌ها ممکن است آنزیم، بویژه از نوع هیدرولیتیك باشند. برخی از مهمترین آنها شامل پروتئازها، فسفولیپازها، ریبونوکلئازها، دی‌اکسی ریبونوکلئازها، فسفومونو استرازها، فسفو دی استرازها و انواع ATP می‌باشند. مسمومیت برخی از سموم مارها در جدول ۱ ـ ۹ نشان داده شده است. این سموم ممکن است مخلوطی از چند سم باشند که در این صورت اثرات گوناگونی ایجاد می‌نمایند. به عنوان مثال وجود پروتئین‌های خارجی ممکن است باعث بروز واکنش آنافلاتیك شود، اما این گونه واکنش‌های آلرژیك معمولاً نادر بوده و در صورت بروز ظرف چند دقیقه منجر به مرگ می‌شود. محتویات آنزیم قادرند اجزای مختلف بافتی را یا در محل اثر خود و یا در جای دیگر هضم نمایند که در حالت اول نکروز موضعی و در حالت دوم اثرات سیستمیك ایجاد خواهد شد. به عنوان مثال نیش نوعی مار زنگی آمریکایی که از سمی ترین مارهای آمریکا به شمار می آید، ظرف چند دقیقه تورم بسیار دردناکی ایجاد می‌نماید. علاوه بر این ممکن است با حالت تهوع، استفراغ، اسهال و اثرات قلبی مانند افت فشار خون شریانی سیستمیك با نبض تند و ضعیف مواجه گردیم. سیستم اعصاب مرکزی نیز ممکن است تحت تأثیر قرار گرفته و موجب فلج تنفسی گردد. گاهی نیز ممکن است با کم خونی همولیتیك، هموگلوبینوریا[1]، ترومبوز[2] و خونریزی مواجه گردیم. نفوذپذیری عروق و

1. Heamoglobinuria
2. Thrombosis

هدایت عصبی نیز تغییر یافته و آنوکسی مغزی، ادم ریوی و نارسایی قلبی تشدید خواهد شد. فسفولیپازهای موجود در سم مارها گاهی با تأثیر مستقیم بر غشای گلبول قرمز موجب همولیز بین عروقی می گردند.

بیشتر سموم مارها دارای یك فسفودی استراز هستند که به پلی نوکلئوتیدها[1] حمله می کند.

جدول ۱ـ۹. مقایسه میزان سمیت سموم مارها.

Snake venom	Yield (g)	LD50 i.v. mg/kg
Copperhead	40 - 72	10.92
African puff adder	130-200	3.68
Mojave rattler	50 - 90	0.21
Russell's viper	130 - 250	0.08
Sea snake	7 - 20	0.01

ترودوتوکسین‌ها

بر روی این سم که در ماهیهای پافر و سمندر آبی کالیفرنیا یافت می‌شود، مطالعات گسترده‌ای انجام گرفته است. ماهی پافر از غذاهای لذیذ ژاپن به شمار می‌آید که سالم و بی‌ضرر بودن آن به روش تهیه صحیح این ماهی بستگی دارد. اما نادرست بودن روش تهیه این ماهی، تلفات بسیاری به دنبال داشته است به طوری که در حدود ۶۰ درصد ا ز مسمومیتهای ناشی از آن منجر به مرگ می‌شود. ترودوتوکسین و سم دیگری به نام ایکیتیوکرینوتوکسین در تخم، کبد و پوست ماهی یافت می‌شود. ترودوتوکسین سمی بسیار قوی است که بر روی اعصاب تأثیر می‌گذارد و دوز کشنده آن در حدود ۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد. اثرات اولیه این سم سوزش دهان و دربی آن ۱۰ تا ۴۵ دقیقه عدم هماهنگی عضلانی، ترشح بزاق،

1. Polynucleotides

بی‌حسی پوستی، استفراغ، اسهال و تشنج می‌باشد. پس از آن فلج عضلات اسکلتی منجر به مرگ فرد مسموم می‌شود. علاوه بر اعصاب حرکتی، اعصاب حسی نیز دچار اختلال می‌شوند و به نظر می‌رسد که تترودوتوکسین اختصاصاً کانالهای سدیمی امتداد اکسون را مسدود نموده و از جریان یافتن پتانسیل حرکتی به داخل جلوگیری می‌کند.

سموم قارچی

بسیاری از قارچها سمومی با ساختارهای شیمیایی گوناگون تولید می‌نمایند که ممکن است باعث بروز مسمومیت حاد یا مزمن گردند. اشتباه در تشخیص انواع قارچهای سمی و خوراکی ممکن است منجر به مسمومیتهای سهوی حاد گردد. این مسمومیت همچنین ممکن است در اثر مصرف عمدی قارچ که به عقیده برخی دارای مواد محرك اعصاب می‌باشد، ایجاد گردد. تاکنون سموم قارچی بسیاری شناسایی شده و مورد ارزیابی کامل قرار گرفته‌اند. قارچها اثرات سمی متفاوت، ازیك ناراحتی نسبتاً خفیف گوارشی تا آسیب شدید عضوی را شامل می‌شوند. برخی از این سموم مانند مسکالین[1] و سیلوسین[2] محرك اعصاب بوده و بر روی سیستم اعصاب مرکزی تأثیر می گذارند. برخی از سموم قارچی مانند آفلاتوکسین‌ها که در فصل ششم مورد بحث قرار گرفت، از سموم سرطانزای قوی به شمار می‌آیند.

کلاهک کشنده قارچها

آمانیتا فالوئیده[3]، قارچی با کلاهك کشنده است که احتمالاً سمی‌ترین قارچ در بریتانیا به شمار می‌آید. در بریتانیا مسمومیت با این قارچ که معمولاً به اشتباه خورده می‌شود، بسیار نادر است. قارچ دارای سموم مختلفی از قبیل فالوتوکسین‌ها، شامل فالوئین و فالولیسین، و آماتوکسین‌ها (β.α. آمانیتین) می‌باشند. فالوتوکسین‌ها ظرف مدت کوتاهی

1. Mescaline
2. Psilocin
3. Amanita Phalloides

(۴ تا ۸ ساعت) پس از خورده شدن، ایجاد گاستروانتریت[1] شدید می‌نمایند.

آماتوکسین‌ها با ایجاد اثرات تأخیری بر روی کبد و کلیه موجب نکروز کبدی و تخریب سلولهای توبولی کلیه می‌گردند. فالوتوکسین‌ها و آمانیتین‌ها هر دو با پروتئین‌های پلاسما پیوند محکمی ایجاد می‌کنند که در این حالت نیز سمی می‌باشند. بنابراین درمان مسمومیت توسط داروهایی چون سولفونامید یا بنزیل پنی‌سیلین که با جدا کردن این سموم از پروتئین‌ها باعث کاهش سمیت می‌گردند، امکان‌پذیر است. این کاهش سمیت احتمالاً به دلیل افزایش دفع سموم فاقد اتصال پروتئینی می‌باشد چرا که اتصال پروتئین با ترکیبات خارجی باعث کاهش دفع سموم می‌گردد (رجوع به فصل دوم).

گاهی خوردن قارچ سمی تا یك روز هیچ گونه علایمی بروز نمی‌دهد، اما پس از آن استفراغ، اسهال و متعاقب آن یرقان، هیپوگلیسمی[2]، اسیدوز[3] و اثرات دیگری بر ترکیب شیمیایی خون ظاهر خواهد شد. البته در موارد شدیدتر، احتمال بروز نارسایی کبدی نیز وجود دارد.

آفلاتوکسین‌ها

این سموم قارچی قبلاً تحت عنوان آلوده کننده‌های غذایی در فصل ششم مورد بررسی قرار گرفته است. مصرف دوز بالایی از آفلاتوکسین B1 موجب آسیب کبدی می‌گردد اما تماس مزمن با دوزهای پایین‌تر این سم از طریق رژیم غذایی، رایج‌تر بوده و ایجاد تومورهای کبدی می‌نماید. این سم به احتمال زیاد در غذاهای آلوده به کپك آسپرژیلوس فلاووس یا در سایر مواد غذایی آلوده یا اجزای تشکیل دهنده آنها ایجاد می‌شود.

سموم میکروبی

بسیاری از سموم توسط باکتریها تولید می‌شوند. این سموم مانند سایر سموم طبیعی دارای ساختارهای مختلف شیمیایی بوده و در نتیجه اثرات سمی گوناگون، از اثرات

1. Gastroenteritis
2. Hypoglycaemia
3. Acidosis

گوارشی گرفته تا اثرات شدید و کشنده بر روی سیستم عصبی، ایجاد می کنند. ما در اینجا تنها به بررسی یکی از معروفترین سندرمهای سمی، به نام بوتولیسم می‌پردازیم.

بوتولیسم و سم بوتولینوم

سم بوتولینوم توسط باکتری کلاستریدیوم بوتولینوم تولید می‌شود. سندرم ناشی از این سم، بوتولیسم نام دارد که در اثر مصرف خوراکی این سم ایجاد می گردد. باکتریهای نامبرده تحت شرایط بی‌هوازی فعال گردیده و مخلوطی از ۶ سم ناپایدار در برابر حرارت تولید می‌نمایند. بنابراین بوتولیسم در اثر سرایت باکتری بوتولینوم هنگام تهیه کنسروهای خانگی حاوی مواد غذایی غیراسیدی در صورتی که درست پرس و در یخچال نگهداری نشده و قبل از مصرف نیز حرارت کافی به آنها داده نشود، ایجاد می گردد. گرچه اسپورهای باکتریها در برابر حرارت کاملاً مقاوم هستند، اما خود سم در اثر حرارت از بین می‌رود.

این سم یکی از قویترین سموم شناخته شده با LD_{50} حدود ۰/۰۱ میکروگرم در کیلوگرم می‌باشد و به همین دلیل کمتر از یك میکروگرم از آن برای انسان کشنده خواهد بود. این سم بر پایانه‌های عصبی تأثیر گذارده و با ایجاد اتصالات غیرقابل برگشت مانع ترشح استیل کولین می گردد، نتیجه این امر، فلج ماهیچه‌ای است که در اثر عدم فعالیت اعصاب ماهیچه‌ها ایجاد می‌شود و در موارد شدید، ایست کشنده تنفسی حادث خواهد شد. گرچه کشنده بودن بوتولیسم بر همگان ثابت شده است، اما خوشبختانه این نوع مسمومیت نسبتاً نادر می‌باشد.

پرسش

۱ - سم‌شناسی سه مورد از موارد زیر را به اختصار توضیح دهید:

الف - آلکالوئیدهای پیرولیزیدین

ب - ریسین

ج - سموم مارها

د - تترودوتوکسین

هـ - آمانیتا فالوئیده

فهرست منابع

Emsley, J. (1994) How bracken's deadly chemical breaks the back of DNA, **New Scientist**, 142 (1921), 16.

Habermeyl, G. G. (1981) **Venomous Animals and Their Toxins**, Berlin: Springer Verlag.

Harris, J. B. (Ed.) (1986) **Natural Toxins, Animal, Plant and Microbial**. Oxford: Oxford University Press.

HMSO (1987) Mycotoxins, Food Surveillance Paper no. 18, London: HMSO.

Lampe, K. F. (1991) Toxic effects of plant toxins, in **Cassarett and Doull's Toxicology**, Amdur, M. O., Doull, J. and Klaassen, C. (Eds), 4th edition, New York: Pergamon Press.

Moffat, A. C. (1980), Forensic Pharmacognosy - Poisoning with plants, **Journal of Forensic Science Society**, 20, 103.

Rechcigl, M. (Ed.) (1983) **Handbook of Naturally Occurring Food Toxicants**, Boca Raton: CRC Press.

Russell, F. E. and Dart, R. C. (1991) Toxic effects of animal toxins, in **Cassarett and Doull's Toxicology**, Amdur, M. O., Doull, J. and Klaassen, C. (Eds), 4th edition, New York: Pergamon Press.

Twigg, L. E. and King, D. R. (1991) The impact of fluoracetate-bearing vegetation on native Australian fauna: a review, **Oikos**, 61, 412-430.

Wedin, G. P. (1993) Poisons of animal origin, in **General and Applied Toxicology**, Ballantyne, B., Marrs, T. and Turner, P. (Eds), Basingstoke, UK: Macmillan.

فصل دهم

سموم خانگی

مقدمه

این دسته از سموم قوی در ترکیبات بسیاری یافت می‌شوند که برخی از آنها را می‌توان در زمره یك یا چند مورد از موارد ذکرشده در فصول گذشته به شمار آورد. به عنوان مثال علف کش پاراکوآت (رجوع به فصل ۷) کاربرد وسیعی در باغبانی خانگی و علمی دارد و به همین دلیل معمولاً در منازل یافت می‌شود. داروها نیز معمولاً در منازل یافت می‌شوند که چون قبلاً مورد بررسی قرار گرفته‌اند، توضیحات بیشتری در مورد آن داده نخواهد شد.

موارد مسمومیت با سموم خانگی معمولاً در اثر خوردن سهوی این سموم توسط کودکان و گاهی نیز به علت اقدام به خودکشی اتفاق می‌افتد. اکثر موارد مسمومیت کودکان، بویژه کودکان زیر ۵ سال مربوط به دارو نبوده و بیشتر در اثر تماس با سموم خانگی و مواد سمی موجود در خانه می‌باشد. اما خوشبختانه تعداد مرگ و میر ناشی از این نوع مسمومیتها انگشت‌شمار می‌باشد، به طوری که در انگلستان در سال ۱۹۷۸، ۶ مورد و در امریکا در سال ۱۹۷۶، ۲۱ مورد مسمومیت وجود داشته است. مرگ و میر کودکان زیر ۱۰ سال بیشتر در اثر مسمومیت با مونو اکسید کربن می‌باشد که بر این اساس مسمومیت با این گاز به تفصیل مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

برخی از ترکیبات بسیار سمی موجود در منازل حل کننده بوده و برخی نیز تنها با مصرف عمدی مؤثر واقع می‌شوند. احتمالاً مواد سفید کننده از متداولترین ترکیبات خانگی مسمومیت‌زا می‌باشند. موارد دیگری چون پاك کننده‌های قوی از قبیل پودر ظرفشویی و تمیز کننده فاضلابها عموماً سوزش آور (یا بعبارتی خورنده) بوده و مواد رسوب‌زدای کتری، حل کننده می‌باشند (شکل ۱ ـ ۱۰). خوردن سفید کننده‌ها باعث سوزش دهان، گلو و مری گردیده و آسیب بافتی حلق و حنجره نیز موجب بروز ادم در این

مرگ دردناک یک زن بداقبال

زنی از اهالی وندوور (Wendover) پس از نوشیدن مایع رسوب‌زدای کتری به‌طرز دردناکی جان‌سپرد.

خانم هایدی میسون (Heidi Mason)، ۴۴ ساله ساکن بن‌بست اورچاد (Orchard) در شهر وندوور، سال گذشته به دنبال یک افسردگی شدید با تیغ ریش تراشی، کیسه پلاستیکی و خوردن قرص چندین بار اقدام به خودکشی نمود. او را روز چهارم ژوئن، در محوطه بیمارستان روانپزشکی سنت جان (St. John)، که به میل خود در آن بستری شده بود، در حال خونریزی دهانی، نیمه بیهوش اما در حال مرگ یافتند. اسید تقریباً کل بافت معده او را از بین برده و دهان و گلویش شدیداً تاول زده بود. علی رغم سابقه خانم میسون در اقدام به خودکشی، رادنی کرنر (Radney Corner)، در پزشکی قانونی پس از کالبدشکافی وی در آیلس بری (Aylesbury) در روز جمعه، از صدور حکم مبنی بر خودکشی خانم میسون خودداری نمود. وی طی یک حکم علنی اظهار داشت این بار نمی‌تواند مطمئن باشد که خانم میسون قصد خودکشی داشته است.

دکتر جولیان کندی (Julian Candy) روانپزشک بیمارستان سنت جان خطاب به مسئولین رسیدگی به مرگ خانم میسون اظهار داشت که وی معتقد بود اطرافیانش در مورد گذشته او چیزهای زیادی می‌دانستند.

دکتر کندی می‌گوید که خانم میسون دچار بیماریهای سرزنش خود (Self-blame)، احساس گناه (Guilt) و افسردگی بود و چندین بار در مورد خودکشی با او گفت و گو کرده بود. خانم میسون شدیداً احساس ناامیدی می‌کرد. مرگ پیاپی اعضای خانواده‌اش از جمله مرگ مادر و ناپدری‌اش باعث افسردگی شدید وی گردیده بود.

دکتر اندرو تادوی (Andrew Tudwey)، آسیب‌شناس، اظهار می‌دارد که معده خانم میسون کاملاً از بین رفته و دهان و گلویش به‌واسطه اسید فرمیک موجود در مایع رسوب‌زدای کتری زخم شده بود.

از روزنامه AYLESBURY PLUS چهارشنبه ۱۶ سپتامبر ۱۹۸۷

شکل ۱ ـ ۱۰.

عنوان خبری فوق یادآور شدت سمیت ترکیبات خانگی است. در این حادثه مایع رسوب‌زدای کتری که دارای ترکیب حل کننده اسید فرمیك می‌باشد، به طور عمدی مورد مصرف قرار گرفته است.

دو عضو می‌شود. وجود اسید هیدروکلریك آندوژنی در معده تولید اسید هیپوکلروس می‌کند که یك ماده محرك است و گاز کلرین نیز که از طریق هوای دم وارد شش‌ها می‌شود، با ایجاد اثرات سمی به شش‌ها آسیب وارد می‌سازد. اما آسیب جدی ناشی از خوردن ماده سفیدکننده بندرت اتفاق می‌افتد چرا که برای ایجاد چنین آسیبی مقادیر قابل ملاحظه‌ای از این ماده لازم است و ظاهراً خوردن چنین مقداری معمولاً عمدی است تا سهوی.

حلالهای هیدروکربن مانند تورپنتین و الکل سفید معمولاً جهت پاك کردن قلم‌موهای نقاشی به کار می‌رود. تنفس این مواد خطرناك بوده و ممکن است منجر به ذات‌الریه شیمیایی گردد. این حلالها که ویسکوزیته پایینی داشته و فرار می‌باشند، براحتی در شش‌ها انتشار یافته و در نتیجه بر بخش وسیعی از این عضو تأثیر می‌گذارند.

مونواکسید کربن

علی‌رغم اینکه در انگلستان گاز طبیعی جایگزین منبع اصلی آلودگی، یعنی گاز ذغال گردیده است، اما هنوز هم مسمومیت ناشی از گاز مونواکسید کربن علت اصلی مرگ و میر به شمار می‌آید. گرچه مونواکسید کربن سالانه صدها نفر را به کام مرگ می‌کشد، اما مسمومیت با این گاز هنوز هم علت اصلی مرگ و میر کودکان می‌باشد. این گاز بر اثر سوختن ناقص سوختهای هیدروکربن در موتور اتومبیل، از اگزوز اتومبیل‌ها خارج می‌شود و همچنین در اجاقها و دیگهای بخار، بویژه در مکانهای فاقد تهویه مناسب به وجود می‌آید. اخیراً مسمومیتهای متعددی از این قبیل رخ داده‌اند که برخی از آنها منجر به مرگ افراد گردیده و در تلویزیون و روزنامه‌های بریتانیا بازتاب وسیعی داشته است. در یکی از موارد اخیر، مسدود شدن دودکش شومینه یك کلبه ییلاقی توسط لانه یك پرنده، و عدم تهویه دود حاصل از آتش آن، باعث تولید مونواکسید کربن گردیده و کلیه افراد خانواده را بر اثر مسمومیت با مونواکسید کربن به کام مرگ کشید (رجوع به امسلی[1]، منابع).

مونواکسید کربن سمی بسیار ساده است که از شناخت شیوه عمل آن سالها

1. Emsley

می گذرد. درمان مسمومیت با این گاز نیز نسبتاً آسان است. در سال ۱۸۹۵، هالدان[1] آزمایشاتی را با مونواکسید کربن روی بدن خود انجام داد. وی اثرات افزایش تدریجی غلظت مونواکسید کربن را در جریان خون خود تا حدود کشنده آن بدقت بررسی و ثبت نمود. تحقیقات هالدان و پیش از وی، کلود برنارد در سال ۱۸۶۵، باعث شد تا هم‌اکنون در موردمکانیزم عمل مونواکسیدکربن به عنوان یك سم اطلاعات بیشتری در اختیار داشته باشیم.

مونواکسیدکربن در گلبولهای قرمز با هموگلوبین ایجاد واکنش نموده و مانند اکسیژن به اتم آهن مولکول «هم» متصل می‌شود (شکل ۲ـ۱۰). میل ترکیبی مونواکسیدکربن به مراتب بیشتر از اکسیژن بوده و چنین اتصالی عملکرد طبیعی هموگلوبین یعنی انتقال اکسیژن را مختل می‌سازد. بنابراین اکسیژن و مونواکسیدکربن جهت اتصال به هموگلوبین با یکدیگر رقابت می کنند که البته افزایش غلظت مونواکسیدکربن بسیار خطرناك است. از آنجا که میل ترکیبی مونواکسیدکربن با اتم آهن بسیار بیشتر از اکسیژن است، غلظت این گاز سمی جهت اشباع هموگلوبین بسیار کمتر از اکسیژن موجود درهوا می‌باشد. رابطه فوق را هالدان تعیین و با معادله زیر نشان داد:

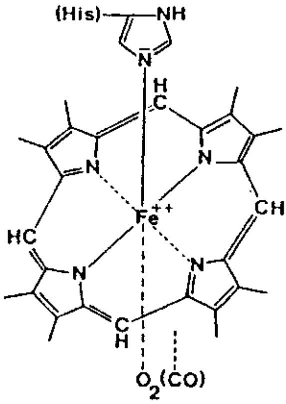
$$\frac{[COHb]}{[HbO_2]} = \frac{M[Pco]}{[Po2]}$$

در معادله فوق مقدار M در pH معادل ۷/۴ در انسان، ۲۲۰ می‌باشد. [COHb] و $[HbO_2]$ در حقیقت غلظت‌های کربوکسی هموگلوبین و هموگلوبین بوده و [Pco] $[P_{O_2}]$ نیز فشارهای نسبی مونواکسیدکربن و اکسیژن می‌باشند.

بنابراین جهت اشباع ۵۰درصد از هموگلوبین خون با مونواکسید کربن، یعنی اشباع ۵۰ درصد هموگلوبین به صورت کربوکسی هموگلوبین، تنها به غلظت ۱/۲۲۰ برابر اکسیژن موجود درهوا یعنی ۰/۱ درصد مونواکسید کربن نیازمندیم. وجود کربوکسی هموگلوبین به میزان ۵۰درصد در خون انسان قطعاً درمدت زمان کوتاهی منجر به مرگ

1. Haldane

خواهد شد. بی بویی و بی‌مزگی مونواکسید کربن سبب شده است که این گاز را از سموم بسیار سمی به شمار آورند. با بروز این مسمومیت، بافتها به دلیل کمبود شدید اکسیژن دچار آسیب آیکمی می گردند. تولید انرژی کاهش یافته، و فقط تنفس بی‌هوازی امکان‌پذیر خواهد بود که این امر موجب تجمع اسید لاکتیك و بروز اسیدوز می‌شود.

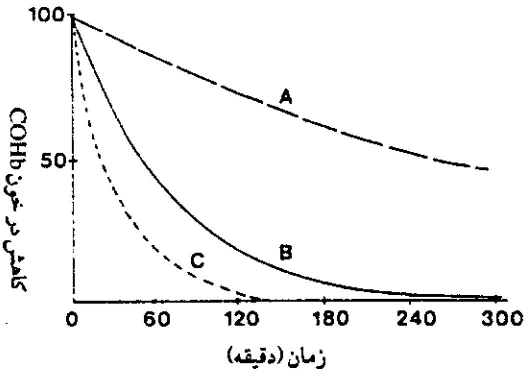


شکل ۲ـ۱۰.
نیمه آهن‌دار مولکول هموگلوبین و نمایش چگونگی اتصال مولکول اکسیژن به اتم آهن. همان‌طور که در طرح فوق نشان داده شده است، جایگاه اتصال مونواکسید کربن و مولکول اکسیژن یکسان است اما مونواکسید کربن پیوند محکم‌تری ایجاد می کند. (Hisدر شکل فوق زنجیره کناری آمینو اسید هیستیدین ـHistidine ـ است.)

علایم مسمومیت با مونواکسید کربن بستگی به تماس قربانی با غلظت‌های گوناگون این ماده دارد. این علایم اغلب به صورت سردرد، حالت گیجی، اضطراب، تهوع و استفراغ نمود پیدا می کنند. رنگ پوست نیز به دلیل وجود کربوکسی هموگلوبین در خون به‌طور مشخصی صورتی رنگ می گردد. فرد مسموم دچار هیپرونتیلاسیون گردیده و در نهایت هوشیاری خود را از دست داده و نارسایی تنفسی پیدا می کند. فرد مسموم ممکن است در اثر هیپوکسی دچار آسیب مغزی و قلبی و همچنین آریتمی قلبی و سایر اختلالات عملکرد قلبی گردد.

درمان این مسمومیت بویژه در موارد خفیف، نسبتاً ساده است و فقط کافی است تا مصدوم را از منبع تولید مونواکسید کربن دور کنیم یا اینکه هوای تازه و غیرآلوده را وارد

محیط آلوده نماییم. با کاهش غلظت مونواکسید کربن در هوای محدود اتاق و متعاقباً در بازدم فرد مسموم، پیوند کربوکسی هموگلوبین شکسته شده و مونواکسید کربن از طریق هوای بازدم از بدن خارج می‌شود. سرعت خارج شدن مونواکسیدکربن از خون (نیمه عمر در حدود ۲۵ دقیقه) را می‌توان از طریق قراردادن بیمار در زیر اکسیژن (کاهش نیمه عمر به ۵۰ دقیقه) افزایش داد. در مسمومیتهای شدید، استفاده از اکسیژن در فشارهای بالا (۲/۵ اتمسفر) باعث کاهش نیمه عمرِ حذف مونواکسیدکربن از بدن به حدود ۲۲ دقیقه می‌گردد (شکل ۳ـ۱۰). کاهش نیمهٔ عمر توسط اکسیژن در فشار و غلظت‌های بالا را می‌توان از طریق معادله هالدان پیش‌بینی نمود.



شکل ۳ـ۱۰.
تجزیه هموگلوبین در جریان خون فردی که با مونو اکسید کربن مسموم شده است. منحنی‌های فوق اثرات تنفس (A) هوا، (B) اکسیژن، (C) اکسیژن در فشار بالا (۲/۵ اتمسفر) را براساس سرعت تجزیه نشان می‌دهد.

ضد یخ: اتیلن گلیکول

مایع ضد یخ شامل یك یا گاهی دو نوع ترکیب سمی است که ممکن است به طور تصادفی یا به قصد خودکشی ایجاد مسمومیت نمایند. ترکیب اصلی ضدیخ، اتیلن گلیکول است که گاهی ممکن است با متانول همراه باشد.

اتیلن گلیکول یك الکل دی هیدریك با مزه شیرین است که مانند اتانول بر مغز تأثیر می‌گذارد. افراد الکلی گاهی به جای الکل طبیعی از این الکل استفاده می‌کنند. اما این ماده

بسیار سمی بوده و مصرف مقدار کمی از آن، به اندازه یك فنجان، ممکن است مسمومیت کشنده‌ای ایجاد نماید.

اتیلن گلیکول ذاتاً سمی نیست بلکه در اثر متابولیسم سمی می‌شود. ترکیبات متابولیك حدواسط متعددی وجود دارند که در نهایت به اسید اوگزالیك ختم می‌شوند (شکل ۱۳ـ۲). متابولیتهای اسیدی حدواسط مستقیماً و یا از طریق بالا بردن میزان NADH که بعدها در تولیداسید لاکتیك به کار برده خواهد شد، موجب بروز اسیدوز می گردند. اسید اوگزالیك علاوه بر دارا بودن خواص اسیدی، با کریستالیزه شدن در مغز به این بافت آسیب وارد می‌سازد. کریستالهای اگزالات کلسیم همچنین ممکن است در توبولهای کلیه تشکیل و آسیب کلیوی ایجاد نمایند.

قدم اول در متابولیسم اتیلن گلیکول، عملکرد آنزیم الکل دهیدروژناز است که این خود می تواند روشی جهت درمان مسمومیت باشد. سوبسترای این آنزیم ترجیحاً اتانول است که وجود آن در بدن موجود زنده باعث متابولیزه شدن آنزیم گردیده و در نتیجه متابولیسم اتیلن گلیکول متوقف می‌شود. بنابراین شیوه درمان مسمومیت با اتیلن گلیکول، خوردن اتانول (و در موقعیت‌های اضطراری خوردن ویسکی یا مشروبات الکلی مشابه) یا تزریق داخل وریدی اتانول خالص است تا زمانی که اتیلن گلیکول به طور کامل از بدن خارج شود. هموپرفیوژن یا همودیالیز نیز از روشهای دیگر خارج ساختن اتیلن گلیکول از بدن می‌باشد.

رسوایی شراب اتریشی در سال ۱۹۸۶ نیز به دلیل مصرف اتیلن گلیکول جهت شیرین کردن این شراب بود. گرچه مقادیر به کار رفته مسمومیت حاد ایجاد نمی‌نمود، اما اثرات سمی مزمن ناشی از آن، یعنی رسوب سنگ‌های کلیوی اوگزالات کلسیم، نیز خود حایز اهمیت بود. جالب اینجاست که وجود اتانول در شراب خود به عنوان یك پادزهر دایمی، سمیت اتیلن گلیکول را کاهش می‌دهد.

متانول که ممکن است گاهی در ضدیخ‌ها وجود داشته باشد، در الکلهای متیله شده (الکل صنعتی) نیز یافت می‌شود. متانول به دلیل متابولیزه شدن به فرمالدئید و اسید فرمیك بسیار سمی است.

فرمالدئید ممکن است در صورتی که دوز مصرفی متانول کشنده آنی نباشد، باعث کوری شود. از آنجا که متانول توسط الکل دهیدروژناز متابولیزه می گردد، درمان این مسمومیت نیز مانند مسمومیت با اتیلن گلیکول با استفاده از اتانول و اصلاح اسیدوز متابولیکی صورت می گیرد. شاید وجود مقادیر قابل توجهی اتانول در الکل متیله شده برای محافظت از افراد بداقبالی باشد که عمداً یا سهواً از این الکل به جای مشروبات الکلی استفاده می کنند.

الکل

شاید اتانول یکی از متداولترین موادمخدری باشد که مسمومیت یا اثرات سمی ناشی از آن بسیار بیشتر از مواد مخدر شناخته شده‌ای چون هروئین و کوکائین است. بسیاری از افراد جامعه احتمالاً الکل را به عنوان یك ماده مخدر در نظر نمی گیرند، درحالی که این ترکیب هم دارای اثرات فارماکولوژیکی و هم دارای اثرات سمی می‌باشد. اثرات اتانول بسته به دوز مصرفی آن متفاوت است و حتی براساس شواهد موجود این الکل در دوزهای پایین می تواند اثرات سودمندی داشته باشد (رجوع به ساول[1]، فهرست لغات). اتانول بسرعت از روده جذب گردیده و در آب بدن انتشار می‌یابد. در حدود ۹۰ درصد از اتانول به استالدئید و اسید استیك متابولیزه شده و سپس دی اکسید کربن و آب با سرعت ۱۰ تا ۲۰ میلی‌لیتر در ساعت تولید می گردند، بنابراین مصرف دوز بالایی از این ماده بیشتر باعث پریشانی سیستم اعصاب مرکزی خواهد شد. مصرف دوز پایینی از اتانول اثرات فارماکولوژیکی مطلوبی خواهد داشت اما مصرف دوز بالای آن اثرات نامطلوبی چون افزایش عدم تطابق در بینایی، ناهماهنگی عضلانی و کندی عکس‌العمل ایجاد می نماید. طبیعتاً مصرف دوزهای سمی از این ماده موجب عدم هوشیاری و مرگ خواهد شد. دوز کشنده اتانول در بزرگسالان بین ۳۰۰ و ۵۰۰ میلی‌لیتر (برابر با حدود یك لیتر ویسکی) است، البته درصورتی که طی یك ساعت وارد بدن گردد. مصرف دوزهای بالا ممکن است

1. Saul

تغییرات قابل برگشتی در کبد تحت عنوان کبد چرب ایجاد نماید که در اثر تجمع تری گلیسریدها در سلولهای کبدی به وجود می آید. اثرات اتانول به سطح پلاسمایی آن بستگی دارد، که از یك مسمومیت خفیف در سطوح بین ۵۰۰ الی ۱۵۰۰ میلی گرم در لیتر تا حالت کما و مرگ در سطوح بیش از ۵۰۰۰ میلی گرم در لیتر را شامل می‌شود. وجود چنین سطحی در پلاسما باعث ناراحتی تنفسی، افت فشارخون، هیپوترمی و هیپوگلیسمی می گردد که هیپوگلیسمی بیشتر در اثر مهار گلوکونئوژنز [1] توسط اتانول به وجود می آید.

عضو اصلی که در اثر تماس با اتانول دچار آسیب می گردد، کبد است اما گاهی آسیب مغزی نیز ایجاد می‌شود. مصرف بیش از اندازه و مداوم الکل موجب سیروز کبدی می گردد. این اثر سمی با جایگزین نمودن کلاژن به جای بافت طبیعی باعث دگرگونی ساختمان کبدی و کاهش عملکرد مناسب آن خواهد شد. بنیاد بیوشیمیایی اثرات کبدی اتانول پیچیده بوده و شامل دگرگونی در سطح کوفاکتورهایی مانند NADH و اختلالاتی در متابولیسم حدواسط می گردد. بنابراین یك دگرگونی در پتانسیل اکسیداسیون احیاء همراه با افزایش نسبت NADH به NAD(NADH/NAD) منجر به اختلال اکسیداسیون میتوکندریایی اسیدهای چرب و افزایش سنتز تری گلیسرید خواهد شد. اتانول باعث بروز اثرات متابولیکی دیگری نیز می‌شود که این اثرات نیز ممکن است مسمومیت ایجاد نمایند.

براساس شواهد اپیدمیولوژیکی اتانول در انسان، امروزه این ماده جزء ترکیبات سرطانزا دسته‌بندی شده و موجب سرطان کبد و بخش‌هایی از دستگاه گوارش می گردد.

استشمام چسب و استفاده نامناسب از حلالها

طی دهه‌های ۱۹۷۰ و ۱۹۸۰، استشمام چسب و استفاده نادرست از حلالها میان نوجوانان متداول گردید. انواع گوناگون حلالها با اثرات متفاوت مورد استفاده قرار گرفتند. تولوئن حلالی است که عموماً در چسب‌ها یافت می‌شود که معمولاً موجب بروز نکروز

1. Gluconeogenesis

می گردد. برخی از حلالهای هالوژنی مانند حلالهایی که به عنوان اسپری‌های محرك کاربرد دارند، بسیار خطرناك هستند، چرا که این حلالها ممکن است باعث حساس شدن میو کارد نسبت به کاتکولامینها و در نتیجه بروز آریتمی‌های بطنی گردند. چنین اثری می تواند موجب مرگ ناگهانی ناشی از حمله قلبی گردد، بویژه هنگامی که قربانی تحت شرایط خاصی مانند ترس و وحشت قرار بگیرد. در بریتانیا مرگ و میر ناشی از این نوع حمله قلبی به بیش از ۱۲۰ مورد می‌رسد. حلالها در بسیاری از ترکیبات خانگی از جمله چسب‌ها، رنگها، پوست کنهای رنگ، اسپری‌ها، جلادهنده‌ها، مایعات تمیز کننده و ترکیبات اطفای حریق یافت می‌شوند و به همین دلیل احتمال استفاده نادرست از این مواد بسیار زیاد است. اثرات سمی حاد حلالها معمولاً نارکوز یا بیهوشی و همچنین افزایش قابل ملاحظه حساسیت قلب می‌باشد. اثرات مزمن در بسیاری موارد ناشناخته است اما احتمالاً باعث تغییر شخصیت و ناخوشی عمومی در فرد مصرف کننده می گردد. با این حال موارد شناخته‌شده‌ای از مسمومیتهای مزمن قلبی ناشی از تماس با تری کلرواتان در دست می‌باشد.

پرسش‌ها

۱ ـ مکانیزم سمیت مونو اکسید کربن و نحوه درمان آن را توضیح دهید. به چه دلیل این ماده از ترکیبات بسیار قوی و خطرناك سمی به شمار می آید؟

۲ ـ سم‌شناسی اتیلن گلیکول و متانول را با یکدیگر مقایسه و مقابله نمایید.

۳ ـ «اتانول یك ماده مخدر سمی است که براحتی در دسترس عموم قرار دارد.» این جمله را توضیح دهید.

فهرست منابع

Backer, R. C. (1993) Forensic toxicology: a broad overview of general principles, in **General and Applied Toxicology**, Ballantyne, B., Marrs, T. and Turner, P. (Eds), Basingstoke, UK: Macmillan.

Dreisbach, R. H. (1983), **Handbook of Poisoning: Diagnosis and Treatment**, 11th edition, Los Altos: C. A. Lange.

Ellenhorn, M. J. and Barceloux, D.G. (1988) **Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning**, New York: Elsevier.

Emsley, J. Silent killer in the air we breathe, **The Independent**, 1993.

Flanagan, R. J., Widdop, B., Ramsey, J. D. and Loveland, M. (1988) Analytical toxicology, **Human Toxicology**, **7**, 489 - 502.

Polson, C. J., Green, M. A. and Lee, M. R. (1983) **Clinical Toxicology**, London: Pitman.

Rumack, B. H. and Lovejoy, F. H. (1991) Clinical toxicology, in **Cassarett and Doull's Toxicology**, Amdur, M. O., Doull, J. and Klaassen, C. (Eds), 4th edition, New York: Pergamon Press.

Saul, H. (1994) The debate over the limits, **New Scientists**, 1932, 12-13.

فصل یازدهم

تست تعیین و ارزیابی ریسک مواد سمی

مقدمه

در اکثر کشورهای صنعتی، داروها (شامل داروهای دامپزشکی)، افزودنیهای خوراکی و آلوده کننده‌ها، ترکیبات شیمیایی صنعتی، آفت کشها و مواد آرایشی که انسانها و سایر موجودات زنده محیط ممکن است در معرض آنها قرار گیرند، باید از نظر سمیت مورد آزمایش قرار بگیرند. قوانین نظارت بر این مواد در کشورهای مختلف، متفاوت بوده و شرح جزئیات این قوانین از حدود این کتاب خارج است. جزئیات بیشتر در مورد این قوانین را می‌توان از منابع ذکر شده در فهرست منابع به دست آورد. هدف از «سم‌شناسی قانونمند» این است که بدانیم آیا فواید مصرف این ترکیبات شیمیایی توسط انسانها به ریسك و خطرات ناشی از آنها می‌ارزد یا خیر؟

نوع تست‌های سمیت تا حدودی به نوع ماده موردنظر و میزان کاربرد آن و همچنین به قوانین ویژه هر کشور بستگی دارد. میزان اطلاعات موردنیاز نیز بستگی به مصرف نهایی ماده دارد. به عنوان مثال کسب حداقل اطلاعات در مورد سمیت ترکیبات شیمیایی صنعتی با تولید ناچیز، کافی می‌باشد، در حالی که داروهای موردمصرف انسانها به تست‌های سم‌شناسی گسترده‌ای نیاز دارند. آفت کشها به دلیل اثراتی که بر انواع گوناگون حیوانات و

گیاهان محیط می گذارند، باید مورد آزمایش سم‌شناسی قرار گرفته و میزان پایداری آنها در محیط نیز ارزیابی گردد.

تست‌های تعیین سمیت همگی از یك سری اصول بنیادین معین تبعیت می کنند. این تست‌ها معمولاً به صورت تماس حیوانات آزمایشگاهی یا گیاهان با ماده مورد آزمایش تحت شرایط کنترل شده انجام می گیرد. اما اطلاعات سم‌شناسی در مورد مواد شیمیایی موجود را انسانها و حیواناتی کسب کرده‌اند که طی آزمایشات بالینی به آنها دارو داده شده و یا اینکه در محیط کار یا در محیط اطرافشان در معرض آنها قرار گرفته‌اند. شواهد اپیدمیولوژیکی از این قبیل از اهمیت بسزایی برخوردار است.

بنابراین آگاهی از میزان تماس از طریق اندازه گیری ترکیبات و متابولیتهای آنها در مایعات بدن و استفاده از اندکسهای بیوشیمیایی تغییرات پاتولوژیکی ممکن است طی تماس غیر مستقیم انسانها با ترکیبات به دست آید (رجوع به بررسی پاسخهای سمی، فصل سوم). به عنوان نمونه می توان به کسب آگاهی از تماس کارگران کشاورز با ترکیبات اورگانوفسفروس از طریق اندازه گیری میزان مهار کولین استرازها در نمونه‌های خون آنها اشاره نمود. مطالعه گروه خاصی از پرندگان صیاد و اندازه گیری پارامترهای معینی چون ضخامت پوسته تخم پرنده و غلظت علف کش در بدن پرنده نمونه‌ای از تست‌های سمیت در این زمینه به شمار می آیند. در بریتانیا سیستمی وجود دارد که واکنش‌های مضر داروهای مورد استفاده در پزشکی و دامپزشکی را بر روی انسانها و حیوانات گزارش می دهد. در مورد داروهای مورد استفاده در پزشکی از سیستم کارت زرد استفاده می‌شود و در مورد داروهای دامپزشکی واکنش‌های مضر داروها هم در مورد حیوانات بیمار و هم انسانها گزارش می‌شود. اطلاعات به دست آمده در مورد تماس با داروها، برای ارزیابی نهایی کلیه اطلاعات سم‌شناسی جمع آوری شده در مورد یك ترکیب، از اهمیت بسزایی برخوردار است.

آفت کشها و سایر ترکیبات شیمیایی که باعث آلودگی محیط می‌شوند نیز باید از نظر پایداری در محیط و چگونگی عملکرد آنها در زنجیره‌های غذایی مورد بررسی قرار گیرند. پایداری چنین ترکیباتی در محیط های خاص نیز حایز اهمیت است. بنابراین

سم‌شناسی محیطی، در مقایسه با سم‌شناسی دارویی، تجزیه و تحلیل گسترده‌تری در مورد ترکیبات باقیمانده در محیط انجام می‌دهد. البته با توجه به اهمیت بسزای اندازه‌گیری ترکیبات باقیمانده در بدن حیواناتی که بعدها مورد مصرف انسانها قرار خواهند گرفت، این مسأله در مورد داروهای دامپزشکی صدق نمی‌کند.

نمونه‌هایی از پرسش‌های منطقی که می‌بایست پیش از مطالعه هر گونه سمیتی مطرح گردد، عبارتند از:

۱ـ آیا ماده موردنظر ترکیب جدیدی است یا اینکه قبلاً هم از آن استفاده شده است؟

۲ـ آیا این ترکیب باید در محیط آزاد شود؟

۳ـ آیا باید به زنجیره غذایی بشر افزوده شود؟

۴ـ آیا این ترکیب باید در یك دوز واحد مصرف شود یا به طور مکرر؟

۵ـ در چه سطحی از دوزاژ باید مصرف شود؟

۶ـ چه گروه سنی بیشتر در معرض آن قرار می گیرند؟

۷ـ آیا این احتمال وجود دارد که زنان باردار یا زنانی که در سنین باروری هستند، در معرض آن قرار گیرند؟

سمزایی ممکن است از خصوصیات ذاتی یك مولکول باشد که در اثر واکنش با یك سیستم بیولوژیکی معین ایجاد می گردد. بنابراین آگاهی از خصوصیات فیزیکی ـ شیمیایی آن مولکول ممکن است سم‌شناس را در شناخت سمیت یا پتانسیل سمیت یك ماده و پیش‌بینی حالت یا متابولیسم احتمالی آن یاری نماید. ما در این کتاب نمونه‌های متعددی را که حاکی از اهمیت اصول فیزیکی ـ شیمیایی درسم‌شناسی است، ذکر کرده‌ایم. اخیراً در سم‌شناسی نیز مانند داروشناسی از ارتباط ساختمان ـ فعالیت بویژه در زمینه موتاژنی و کارسینوژنی شیمیایی استفاده می کنند. اطلاعات مختصری که از مطالعات مقدماتی به دست آمده‌اند نیز ممکن است بر روند متوالی تست‌های سمیت تأثیر بگذارند بویژه اگر شباهتی میان ماده مورد آزمایش و سایر ترکیبات سمی شناخته شده وجود داشته باشد. از اینرو حلالیت، ضریب تفکیك، نقطه ذوب یا جوش، فشار بخار و درجه خلوص از پارامترهای مهم به شمار می آیند. به عنوان مثال اگر یك ترکیب شیمیایی صنعتی، مایع بسیار

فراری باشد (یعنی فشار بخار بالایی داشته باشد)، حداقل باید از نظر سمیت از راه تنفس و در صورت امکان تماس پوستی مورد آزمایش قرار گیرد.

علاوه‌بر خصوصیات فیزیکی-شیمیایی، به خصوصیات بیولوژیکی نیز باید توجه شود که مهمترین آنها عبارتند از:

۱ـ مناسب ترین گونه‌ها برای مطالعه

۲ـ جنس حیوانات مورد آزمایش

۳ـ استفاده از نژادهای خالص یا ناخالص

۴ـ محل زندگی

۵ـ رژیم غذایی

۶ـ سلامتی حیوان

۷ـ شباهت متابولیکی آن با انسان

۸ـ طریقه تماس حیوان با ترکیب موردنظر

۹ـ مدت زمان بررسی سمیت

۱۰ـ تعداد حیوانات مورد آزمایش

۱۱ـ ماده ناقل

طریقه تماس با ترکیب موردنظر و ماده ناقل آن، به کاربرد نهایی آن ترکیب و یا به طور مثال به‌وسیله تماس با آن ترکیب بستگی دارد. تعیین پارامترهای مربوطه نیز به مطالعات خاصی نیاز دارد. به عنوان مثال مطالعات متابولیکی می‌توانند در کنار مطالعات سمیت، علاوه‌بر شناسایی متابولیتهای ادراری و بررسی پارامترهای شیمیایی بالینی، سطوح پلاسما را نیز تعیین نمایند. معیارهای بیوشیمیایی و پاتولوژیکی نیز باید پیش از آغاز مطالعات تعیین شوند.

مطالعات اولیه در مورد سمیت معمولاً جهت تعیین میزان تقریبی دوزاژ سمی انجام می‌گیرد. این مقدار در مورد یك دارو ممکن است قبلاً از طریق مطالعات فارماکولوژیکی به دست آمده باشد، اما فعالیت بیولوژیکی یك ماده شیمیایی صنعتی از این طریق قابل ارزیابی نمی‌باشد. بنابراین در مطالعات اولیه مربوط به تعیین میزان دوزاژ، می‌توانیم دوزاژ

را بر مبنای لگاریتمی یا نیمه لگاریتمی به کار ببریم. این مطالعات اولیه در صورتی حایز اهمیت می‌باشند که در مطالعات بعدی با تلفات قابل ملاحظه حیوانات آزمایشگاهی مواجه نگردیم. در تست‌های اولیه نیز جهت شناسایی اثرات سمی احتمالی مواد مورد نظر بر حیوانات آزمایشگاهی، به مطالعه بر روی این حیوانات می‌پردازیم.

در صورت تعیین میزان تقریبی دوزاژ سمی، مطالعات سم‌شناسی دقیق‌تری را نیز می‌توان انجام داد و پس از آن نیز انواع دیگر تست‌های سمیت صورت می‌گیرد که معمولاً شامل تست‌های سمیت حاد، زیر حاد (۲۸ یا ۹۰ روز)، سمیت مزمن (مادام‌العمر)، جهش‌زایی، سرطانزایی، تراتوژنیسیتی، بررسی تولید مثل و تست‌های آزمایشگاهی خارج از بدن موجود زنده است. در مورد برخی ترکیبات ممکن است انواع دیگری از تست‌های سمیت مانند تحریك کنندگی و بررسی حساسیت‌زایی پوستی صورت گیرد.

ملاحظات متعدد و در عین حال متفاوتی برای داروها، افزودنیهای خوراکی، آلوده کننده‌ها، مواد شیمیایی صنعتی، مواد آرایشی، آفت کشها وجود دارد که علت آن را می‌توان در طرق مختلف مواجهه با این ترکیبات جست و جو نمود. انجام تست‌های تعیین سمیت بیولوژیکی بر روی ترکیبات شیمیایی مورد استفاده در محیط از قبیل آفت کشها و ترکیبات شیمیایی صنعتی که ممکن است تصادفاً وارد محیط گردند نیز ضروری به نظر می‌رسد. این تست‌ها در مورد بی‌مهره گانی چون دافنیا، کرم خاکی، ماهی، فیتوپلانکتون و گیاهان بزرگتر نیز انجام می‌پذیرد.

تست‌های تعیین سمیت حاد

تست‌های تعیین سمیت‌های حاد، تست‌هایی هستند که جهت تعیین اثراتی که در مدت زمان کوتاهی پس از مصرف دوز ایجاد می‌شوند، طراحی شده‌اند. این تست‌ها قادر به تعیین یك رابطه دوز ـ پاسخ و ارزش LD_{50} می‌باشند. بررسی دقیق‌تر سمیت بسته به نوع ترکیب، کاربرد نهایی و توجه به جنبه‌های خاصی از عملکرد ترکیب با یکدیگر متفاوتند. معمولاً حداقل از چهار دوزاژ، آن هم به صورت تصاعد لگاریتمی استفاده می‌شود، بخصوص اگر قبلاً در مورد تعیین میزان سمیت هیچ گونه مطالعه‌ای انجام نشده باشد.

گرچه بسیاری از سم‌شناسان از روش تعیین LD_{50} به شیوه قدیم کمتر استفاده می کنند، اما این روش هنوز توسط برخی از دست‌اندرکاران تعیین LD_{50} مورد استفاده قرار می گیرد (جهت کسب اطلاعات بیشتر در این مورد به کتب معرفی شده در فهرست منابع مراجعه فرمایید). اخیراً انجمن سم‌شناسی بریتانیا روش دیگری از این تست را پیشنهاد نموده است که برای یافتن دوزاژ تقریبی از تعداد بسیار کمتری از حیوانات آزمایشگاهی استفاده می‌شود. دراین روش تعداد کمی از حیوانات، مثلاً پنج حیوان از هر جنس در تماس با ماده شیمیایی مورد آزمایش با سطح دوزاژ پنج میلی گرم بر کیلوگرم (به طور مثال) قرار گرفته و سپس علایم سمیت در آنها بررسی می‌شود. چنانچه ۹۰ یا بیش از ۹۰ درصد از حیوانات بدون بروز علایم سمیت زنده بمانند، در آن صورت حیوان را در معرض دوزاژ بالاتری از ترکیب مانند ۵۰ میلی گرم در کیلوگرم قرار می‌دهند. اگر مجدداً ۹۰ یا بیش از ۹۰ درصد از آنها بدون بروز علایم سمیت زنده ماندند، در آن صورت ترکیب موردنظر از دسته ترکیبات سمی به شمار نخواهد آمد. ترکیبات شیمیایی بسته به دوزاژ لازم جهت ایجاد سمیتی با علایم مشهود، به شیوه‌ای که در جدول ۱ـ۱۱ نشان داده شده است، طبقه‌بندی می شوند.

جدول ۱ ـ ۱۱ . بررسی سمیت خوراکی حاد و تعیین حداکثر دوزاژ خوراکی غیر کشنده جهت طبقه‌بندی آنها

دوزاژ مورد آزمایش	نتیجه	تأثیر/رده‌بندی
۵ میلی گرم در کیلوگرم	<۹۰٪ برزیستی*	بسیار سمی
	>۹۰٪ برزیستی همراه با مسمومیت	سمی
	>۹۰٪ برزیستی بدون مسمومیت	آزمایش مجدد با دوزاژ ۵۰ میلی گرم در کیلوگرم
۵۰ میلی گرم در کیلوگرم	<۹۰٪ برزیستی	سمی؛ آزمایش/آزمایش مجدد با دوزاژ ۵ میلی گرم در کیلوگرم
	>۹۰٪ برزیستی همراه با مسمومیت	مضر
	>۹۰٪ برزیستی بدون مسمومیت	آزمایش مجدد با دوزاژ ۵۰۰ میلی گرم در کیلوگرم
۵۰۰ میلی گرم در کیلوگرم	<۹۰٪ برزیستی یا مسمومیت	مضر؛ آزمایش/آزمایش مجدد با دوزاژ ۵۰ میلی گرم در کیلوگرم
	>۹۰٪ برزیستی بدون مسمومیت	رده‌بندی نشده است

* کلمهٔ برزیستی، معادل کلمه Survival است (مترجم).

اطلاعاتی که از یك تست تعیین سمیت حاد حاصل می شود، ماهیت ارتباط دوز - پاسخ و تعیین اثرات سمی و زمان مرگ است، البته اگر مرگی صورت گرفته باشد. در صورتی که در هر سطح دوزاژ حیوانات مناسبی مورد استفاده قرار گرفته باشند، ارزش LD_{50} نیز قابل تعیین می باشد. این نکته نیز حائز اهمیت است که دوزاژ مورد مصرف باید به اندازه کافی وسیع الطیف باشد تا اثرات سمی در بالاترین مقدار دوزاژ بروز نماید، در غیر این صورت مقدار دوز در مقایسه با مقادیر مورد انتظار کاملاً غیرواقعی خواهد شد. میزان دوزاژ و شیوه تماس با آن تحت تأثیر مسیر تماس و دوزاژ یا غلظت تماس احتمالی قرار خواهد گرفت.

در پایان این قبیل تست ها حیواناتی که زنده مانده اند را می کشند و بافتهای بدنشان را از نظر پاتولوژیکی کالبدشکافی می نمایند. البته حیواناتی که در حین این مطالعات مرده اند نیز باید مورد کالبدشکافی قرار گیرند.

تست های تعیین سمیت زیر حاد[1]

در پی تست های سمیت حاد معمولاً تست های سمیت زیر حاد انجام می شود که طی آن حیوانات آزمایشگاهی در درازمدت، معمولاً ۲۸ یا ۹۰ روز، به طور مداوم و روزانه در معرض ماده مورد آزمایش قرار می گیرند. تست های زیر حاد که تحت عنوان تست های زیر مزمن نیز شناخته می شوند، در مورد اعضایی که تحت تأثیر ترکیب قرار گرفته اند و مهمترین اثرات سمی ترکیب اطلاعاتی به دست می دهند. طی انجام این تست ها، اثرات سمی که دارای شروع آرامی هستند و همچنین واکنش های قابل برگشت و سازشی را می توان شناسایی نمود. همچنین می توان میزان ترکیب در خون و بافتها را اندازه گیری و با کلیه اثرات سمی موجود تطبیق داد. در پایان مطالعه، آزمایشات پاتولوژیکی به عمل خواهد آمد و در طی مطالعه نیز اندازه گیریهای شیمیایی بالینی باید پیشرفت دو نوع آسیب پاتولوژیکی را نشان دهند. اطلاعاتی که از این نوع مطالعات به دست می آیند، به طرح ریزی مطالعات سمیت مزمن نیز کمك می کند. در این گونه مطالعات معمولاً سعی بر این است که با توجه به

1. Sub-Acute

اطلاعات به دست آمده از سایر تست‌ها به یك میزان اثر غیر قابل مشاهده دست یابیم.

تست‌های تعیین سمیت مزمن

در این نوع تست‌ها حیوانات آزمایشگاهی را مادام‌العمر در معرض ترکیب مورد نظر قرار می‌دهند. این تست‌ها نیز مانند تست‌های تعیین سمیت زیر حاد با انجام آزمایشات پاتولوژیکی خاتمه می‌یابند و همچنین ممکن است اندازه گیریهای شیمیایی بالینی نیز در خلال این تست‌ها صورت گیرد. معیارهای شیمیایی بالینی می توانند میزان پیشرفت تغییرات پاتولوژیکی را که بعدها در کالبدشکافی مورد بررسی قرار خواهند گرفت، تعیین نمایند. تغییر در معیارهای ساده‌ای چون وزن بدن و مقدار مصرف غذا و آب نیز ممکن است اثرات نامطلوبی ایجاد نمایند. این قبیل تست‌ها سمیت داروهایی که در درازمدت تجویز می‌شوند، سمیت افزودنیهای خوراکی که احتمالاً با آنها تماس مادام‌العمر داشته‌ایم و سمیت ترکیبات شیمیایی محیطی و صنعتی که ممکن است در درازمدت در معرض مقادیر ناچیزی از آنها قرار گرفته باشیم را تعیین می کنند.

در هر سه نوع این تست‌ها انتخاب دوزاژ، گونه و نژاد حیوانات مورد آزمایش، مسیر تماس، پارامترهای اندازه گیری و بسیاری از موارد دیگر از نکات بسیار مهم و شایان توجه به شمار می آیند. این موارد بوضوح تحت تأثیر نوع خاصی از ترکیب شیمیایی، شرایط پیش‌بینی شده تماس و قوانین مربوط به آن در کشور مورد نظر می‌باشند. خوانندگان می توانند جهت کسب اطلاعات دقیق‌تر در مورد انواع تست‌های تعیین سمیت به کتب معرفی شده در منابع مراجعه نمایند.

نیازی که به‌وضع قوانین مربوط به ترکیبات جدید در بریتانیا احساس می‌شود، لزوم افزایش میزان بررسیهای فیزیکی-شیمیایی، سم‌شناسی و سم‌شناسی محیطی را در این رابطه یادآور می‌شود. بر اساس این قوانین، تعداد تست‌های مورد نیاز بستگی به مقدار ترکیب تولید شده دارد که حداقل این تست‌ها در جدول ۲_۱۱ نشان داده شده است. علاوه بر این، لزوم بررسی تراتولوژی، باروری، سمیت‌های زیر مزمن، سرطانزایی و سمیت مزمن بستگی به مقدار ترکیب تولیدشده و نتایج به دست آمده از سایر تست‌ها دارد. حتی گاهی لازم است که

برخی از این تست‌ها مجدداً تکرار شوند که البته این بار از مسیرهای تجویز مناسب تر یا گونه دیگری از جانداران استفاده می‌شود. به همین ترتیب لازم است مطالعات سم شناسی محیطی افزایش یابد تا بتوان به بررسی سمیت دراز مدت در دافنیا و ماهی و اثرات آن بر گیاهان رده‌های بالاتر پرداخته و غلظت بیولوژیکی ترکیبات را در بدن دافنیا و ماهی و در صورت امکان سایر

جدول ۲ـ۱۱ . خلاصه‌ای از اطلاعاتی که لازم است در مورد یك ماده شیمیایی جدید در اختیار داشته باشیم*

مشخصات	**بررسیهای سم شناسی**
نام/نام تجاری	سمیت حاد (دهانی/تنفسی/پوستی)
فرمولها (تجربی/ساختاری)	تحریك پوست و چشم
ترکیب	حساسیت پوستی
شیوه‌های ارزیابی/تعیین	سمیت زیر حاد (۲۸ روز)
	جهش‌زایی (باکتری یایی و غیرباکتری یایی)
به کارگیری ماده و موارد احتیاط	**بررسیهای سم شناسی محیطی**
کاربردهای پیشنهادی	سمیت ماهی
تولید/صادرات تخمینی	سمیت دافنه
روشهای مصرف/نگهداری/نقل و انتقال و موارد احتیاط	کاهش داده‌ها(COD/BOD/BOD)
موارد اضطراری	
خصوصیات فیزیکی ـ شیمیایی	**امکان از بین بردن خواص مضر مواد**
نقطه ذوب	در صنعت
نقطه جوش	در جامعه
غلظت نسبی	بیانیه‌ای مبنی بر امکان وجود اثرات نامطلوب
فشار بخار	رده‌بندی و نامگذاری پیشنهادی
فشار سطحی	پیشنهاداتی در رابطه با موارد احتیاطی مطروحه
حلالیت در آب	به کارگیری بی‌خطر مواد
حلالیت در چربی	
ضریب تفکیك (اکتانول / آب)	
نقطه اشتعال	
قابلیت اشتعال	
خصوصیات انفجاری	
تابعیت خوداشتعالی	
خصوصیات اکسیداسیونی	

* جدول فوق حداقل اطلاعات لازم جهت یك ماده جدید را بر اساس قوانین انگلستان و جامعه اروپا ارائه می‌دهد.

گونه‌ها تعیین نمود. تست‌هایی که تاکنون به بررسی آنها پرداخته‌ایم، تست‌های اولیه‌ای هستند که انجام آنها برای نشان دادن برخی نکات ضروری به نظر می‌رسند. اما تست‌های دیگری از قبیل تعیین تراتوژنیسیتی و سایر مطالعات مربوط به تولید مثل، سرطانزایی، جهش‌زایی، تحریک‌پذیری و حساسیت‌های پوستی نیز از تست‌های ضروری به شمار می‌آیند.

اثرات ترکیب مورد نظر بر روند تولید مثل را می‌توان با بررسی تولید مثل جانداران تعیین نمود. بنابراین تست‌های تعیین تراتوژنیسیتی به بررسی اثرات ترکیب بر رشد و تکامل نطفه و جنین می‌پردازد. این اثرات را می‌توان از طریق بررسی ناهنجاریهای عمده آناتومیك در حیوان تازه متولد شده و یا بررسی اثرات دقیق‌تری چون تغییرات رفتاری مورد بررسی قرار داد. تأثیر ترکیب موردنظر بر قابلیت باروری حیوانات نر و ماده را نیز می‌توان از طریق تست‌های تعیین میزان اثر ترکیب بر تولید مثل معین نمود. اطلاعاتی که از سایر تست‌ها به دست می‌آیند نیز ممکن است به این تست مربوط شوند، به طور مثال شواهد پاتولوژیکی مربوط به آسیب بیضه‌ها نیز ممکن است به عنوان عاملی که باعث کاهش قابلیت تولید مثل جنس نر می‌شود، همراه با سایر موارد مورد بررسی قرار گیرد.

تست‌های تعیین جهش‌زایی نیز توانایی یا عدم توانایی ترکیب را جهت ایجاد آسیب ژنتیکی و در نتیجه ایجاد جهش در سلولهای میکروبی و سوماتیك تعیین می‌نماید. این نوع تست‌ها وجود یا فقدان خاصیت سرطانزایی در ترکیب موردنظر را نشان می‌دهند. تست‌های تعیین جهش‌زایی بر روی باکتریها و سلولهای کشت یافته پستانداران (در آزمایشگاه) صورت می‌گیرد. آزمایشاتی که بر روی بدن جانداران انجام می‌گیرد شامل تست‌های میکرونوکلئوس و آزمایش کشنده غالب[1] می‌باشند (جهت کسب اطلاعات بیشتر درمورد جزئیات این آزمایشها به فهرست منابع مراجعه نمایید).

تست‌های تعیین سرطانزایی نیز بویژه اگر تست‌های مربوط به تعیین جهش‌زایی مثبت باشند، ضروری می‌باشند. ترکیب موردنظر به صورت مادام‌العمر از طریق آب آشامیدنی یا رژیم غذایی به حیوان داده می‌شود. شناسایی تومورهای ایجاد شده هنگام

1. Dominant Lethal Assey

کالبدشکافی یا احتمالاً پیش از مرگ حیوان از طریق مطالعات هیستوپاتولوژیکی بخش‌هایی از بافت اعضای اصلی بدن این حیوانات صورت می گیرد.

تست‌های تعیین میزان تحریك‌پذیری و حساسیت پوستی نیز بویژه در مورد ترکیبات شیمیایی و آفت کشها ضروری می‌باشند. تست‌های تحریك‌پذیری معمولاً بر روی پوست یا چشم‌های خرگوش انجام می‌پذیرد. تست‌های تعیین حساسیت پوستی نیز به طور معمول بر روی خوکچه هندی صورت می گیرد که مثبت بودن نتیجه این تست‌ها نشان‌دهنده قابلیت ترکیب مورد نظر در ایجاد آماس پوستی در انسانها می‌باشد. برخی از ترکیبات نیز ممکن است در سیستم تنفسی ایجاد حساسیت نمایند اما برای بررسی چنین اثری، هیچ حیوان آزمایشگاهی قابل اطمینانی در اختیار نمی‌باشد. با در نظر گرفتن اطلاعات موجود درمورد سمیت به این نتیجه می‌رسیم که در این مورد مطالعات بیشتری باید صورت گیرد، مثلاً باید ثابت نمود که یك ترکیب بخصوص بر گونه خاصی از جانداران تأثیر می گذارد و به گونه انسان ضرری وارد نمی‌سازد.

تست‌های تعیین سمیت معمولاً توسط کمپانی تولید کننده ترکیب یا به وسیله یك آزمایشگاه تحقیقات کنتراتی و یا هر دوی آنها صورت می گیرد. مطالعه بر روی سمیت و سمیت محیطی می‌بایست مطابق با روشهای معینی از قبیل روشهای ارایه شده توسط سازمان امور توسعه وهمکاری اقتصادی[1] (OECD) صورت گیرد. معمولاً در سازمانهای قانونگذاری ملی که در انگلستان و آمریکا نیز وجود دارند، این روشها از اهمیت ویژه‌ای برخوردار می‌باشند. امروزه تست‌های سمیت همچنین باید مطابق با سیستمی بنام عملکرد صحیح آزمایشگاه[2] (GLP) صورت گیرد. این سیستم کلیه جنبه‌های لازم جهت یك مطالعه از جمله گزارش دادن نتایج را شامل می‌شود. چنین سیستمی پس از ایجاد یك وضعیت ناخوشایند در آمریکا جهت کسب اطمینان از اجرای تمام و کمال تست‌های تعیین سمیت و کلیشه‌ای نبودن اطلاعات، به مورد اجرا گذاشته شد.

---

1. Organisation for Economic Cooperation and Development
2. Good Laboratory Practice

اطلاعات مربوط به سمیت علاوه‌بر اینکه مورد نیاز مراکز قانونگذاری است، کاربردهای دیگری نیز دارد. مثلاً این اطلاعات ممکن است هنگام مسمومیت انسان یا حیوان زندگی آنها را نجات دهد. به عنوان مثال، از بررسی سمیت سیانید در حیوانات اطلاعاتی به دست آمد که در درمان مسمومیت با سیانید مفید واقع گردید. احتمالاً در اختیار نداشتن هیچ گونه اطلاعاتی در باره سمیت متیل ایزوسیانات باعث شد که در فاجعه بزرگ نشت متیل ایزوسیانات از یك کارخانه مواد شیمیایی در بوپال هندوستان، کلیه تلاشهای تیم‌های نجات و پزشکان بی‌نتیجه بماند. در مطالعات اولیه بر روی سمیت پاراسیتومول پادزهری ارایه گردید که بعدها کارایی بالا و نجات‌بخشی آن به اثبات رسید. تلاشهایی که برای شناخت مکانیزم سمیت ترکیبات صورت می‌گیرد، امکانات بیشتری را جهت پیشگیری صحیح‌تر سمیت و طرح‌ریزی تست‌های مناسب‌تر جهت شناخت پتانسیل سمیت در اختیار ما قرار می‌دهد.

ارزیابی ریسک و شرح اطلاعات سم‌شناسی

در حال حاضر در آمریکا حداقل ۶۵ هزار ترکیب شیمیایی تولید می‌شود که سالانه ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ ترکیب جدید نیز به آنها اضافه می‌شود. در گذشته ترکیبات شیمیایی سریعاً تولید گردیده و بی‌محابا مورد مصرف قرار می‌گرفتند. راشل کارسون در کتاب خود به نام بهار خاموش، نشان داد که تولید و مصرف بی‌محابای ترکیبات شیمیایی چه خطراتی می‌تواند داشته باشد. امروزه عموم مردم نسبت به کلیه ترکیبات شیمیایی بسیار مشکوك هستند و با این فکر که کلیه ترکیبات شیمیایی خطرناك می‌باشند، از مسمومیت با ترکیبات شیمیایی محیط بیش از حد می‌هراسند. بسیاری از کشورها برای جلوگیری از این ترس و فشار عمومی قوانینی را به مورد اجرا گذاشته‌اند. پرواضح است که اجرای این قوانین لازم است اما ارایه روشهایی جهت آگاهی افراد، بهتر از اعمال قوانین بی‌چون و چرایی است که در همه موارد به یك شیوه عمل می‌نمایند. مشکل اصلی در مورد اطلاعات سم‌شناسی، ارزیابی خطرات وعواقب استفاده از ترکیبات شیمیایی و تعیین ریسك مصرف آنها در مقابل فواید آن است.

ریسك مصرف یك ترکیب در واقع احتمال بروز اثرات مضر ناشی از مصرف آن است. این ریسك ممکن است یك ریسك قطعی باشد که در صورت تماس ترکیب با فرد یك ریسك بیش از حد به شمار می آید و چنانچه نسبت میان ریسك مصرف ترکیب در افراد تماس یافته و تماس نیافته باشد، یك ریسك نسبی محسوب می‌شود. در مورد یك ترکیب شیمیایی با خطر ایجاد مسمومیت، ریسك همان بروز مکرر اثرات نامطلوب ناشی از تماس با ترکیب و سمیت طبیعی آن و مقدار دوز مصرفی یا میزان تماس با ترکیب است. میزان تماس با ترکیب با کمك مدت زمان، دفعات و شدت تماس که به نوبه خود بستگی به شرایط تماس در یك محیط معین دارند، تعیین می شود. به عنوان مثال، در یك کارخانه تولید یك ترکیب شیمیایی بخصوص، کارگران خط تولید ممکن است در معرض تماس متعادل و مداوم ترکیب قرار گیرند. این در حالی است که کارگران بخش تعمیر احتمالاً هر چند وقت یك بار هنگام تعمیر لوله‌های واکنش در معرض غلظت بالاتری از ترکیب قرار گیرند. اما کارگران سایر قسمت‌های کارخانه و کارمندان بخش اداری تماس نامحسوسی با ترکیب دارند و تنها در اثر یك نشت تصادفی ممکن است با خطر تماس با ترکیب مواجه شوند. کارگران خط تولید که در کل تماس بیشتری با ترکیب داشته‌اند، ممکن است کمتر از کارگران بخش تعمیر که در یك نوبت با غلظت بالایی از ترکیب تماس پیدا می کنند، در معرض خطر مسمومیت قرار داشته باشند که البته این خود بستگی به میل ترکیبی و میزان سمیت ترکیب موردنظر دارد. البته اگر این ترکیب باعث ایجاد واکنش‌های آلرژیك گردد، تماس مداوم با آن خطرناك‌تر بوده و کارگران خط تولید بیشتر در معرض خطر قرار می گیرند.

بنابراین هنگام ارزیابی ریسك استفاده از یك ترکیب ابتدا باید خطرات آن را شناسایی نموده و به محاسبه سطح و دفعات تماس پرداخت، سپس در مورد وضعیت ترکیب در بدن موجود زنده، رابطه دوز ـ پاسخ و سمیت آن اطلاعاتی به دست آورد.

در ارزیابی ریسك استفاده از یك ترکیب، تعیین میزان تماس و مقدار دوز مصرفی از اهمیت بسزایی برخوردار است، اما تعیین این مقادیر در یك جمعیت انسانی کار بسیار دشواری به نظر می‌رسد، چرا که تماس با این ترکیب ممکن است تحت تأثیر عوامل

گوناگونی باشد. به عنوان مثال، انسانها شیوه زندگی متفاوتی دارند و بر این اساس دفعات تماس نیز متفاوت و احتمالاً دوره‌ای است. شناسایی چنین عواملی کار ساده‌ای نمی‌باشد. میزان تماس کارگران کارخانجات تولیدی با ترکیب موردنظر ممکن است از طریق تعیین غلظت ترکیب در خون یا در ادرار آنها با استفاده از سیستم‌های متریك فردی و محیطی تعیین شود.

اعمال این روش در کل جمعیت بسیار دشوارتر خواهد بود. بنابراین، گرچه روشهای تحلیلی جدید اغلب قادر به تعیین کمترین سطوح ترکیبات سمی موجود در محیط می‌باشند، اما تعیین میزان تماس افراد با آن ترکیبات بسیار دشوارتر بوده و از دقت کمتری برخوردار هستند.

طی چند سال اخیر، صحت این اندازه گیریها افزایش یافته و قادر به تعیین مقادیر بسیار ناچیزی از ترکیب می‌باشند. این امر خود ممکن است منجر به عدم تفاهم بر سر این مقادیر ناچیز گردد.

علم سم‌شناسی به بررسی اثرات کمی و کیفی ترکیبات در سیستم‌های بیولوژیکی زنده و آزمایشگاهی می‌پردازد. هنر سم‌شناسی نیز با به‌کارگیری داده‌ها یا اطلاعات محدود اولیه این علم به پیشگیری احتمال بروز اثرات سمی ترکیبات می‌پردازد. البته این کار نیاز به ارزیابیهای بین گونه‌ای و مقایسه دوزها یا مقادیر تماس دارد.

بررسی اثرات سمی حاد معمولاً آسانتر از اثرات سمی مزمن است زیرا اصولاً می‌پذیریم که در مورد این گونه اثرات میزان اثرات مضر غیرقابل مشاهده (NOAEL) وجود ندارد که این امر خود از رابطه میان دوز - پاسخ ناشی می‌شود. بنابراین به طور مثال برای یك افزودنی خوراکی می‌توانیم یك مقدار مصرف روزانه مجاز یا ADI در نظر بگیریم. در مورد داروها نیز یك فهرست‌درمانی و برای ترکیبات شیمیایی صنعتی یك TLV (MEL) در نظر گرفت (معنی این اصطلاحات در فصل دوم و در فهرست کلمات ذکر گردیده است.).

بررسی سمیت مزمن و بویژه سرطانزایی و تراتوژنیسیتی دشوارتر می‌باشند. از نظر تئوری، یك تماس واحد یا یك واکنش ساده ترکیب یا متابولیتهای آن با بخش مهمی از مولکول DNA ممکن است نقطه آغازی برای یك تغییر سرطانی باشد. البته در اکثر

ترکیبات شانس اینکه یك مولکول DNA بتواند به چنین هدفی دست یابد بسیار ناچیز است، که این امر از طریق تعیین قدرت و پتانسیل ترکیب، میزان جذب و متابولیسم آن مشخص می‌شود. این عوامل همگی نشان‌دهنده میزان توانایی ترکیب جهت دست‌یابی به DNA و آسیب رساندن به آن می‌باشند. البته در این مورد توانایی سلول موردنظر جهت ترمیم چنین آسیبی را نیز نباید نادیده گرفت. بنابراین یك ماده سرطانزا ممکن است دارای دوز آستانه باشد که تعیین آن در بدن دشوار به نظر می‌رسد، زیرا در حال حاضر شناسایی تغییرات بیوشیمیایی مهم در سطح سلولی بسیار دشوار است. بنابراین در این مورد از آزمایشات باکتری‌یابی مانند تست ایمز [1] که به شناسایی این گونه تغییرات جهش‌زایی می‌پردازد، استفاده می‌شود. نتایج تست‌های بررسی سرطانزایی در حیوانات را نمی‌توان براحتی تعیین نمود زیرا نشان دادن افزایش دفعات ایجاد تومور در یك جمعیت کوچك و محدود که ممکن است از قبل موارد قابل ملاحظه‌ای از وقوع انواع سرطان را در خود داشته باشد، امری دشوار است. البته در این میان یك محدودیت آماری عملی وجود دارد که تعیین کننده میزان بروز یك سرطان در جمعیت مورد مطالعه می‌باشد. به طور مثال هنگامی که بخواهیم مطالعه‌ای را با ۹۹ درصد اطمینان روی حیوانات به انجام برسانیم، لازم است که از ۱۰۰۰ حیوان مورد آزمایش بیش از ۵ حیوان به سرطان مبتلا شوند. حال اگر بخواهیم نسبت ابتلای ۵ حیوان از میان ۱۰۰۰ حیوان را با گونه انسان مطابقت دهیم، تعداد مبتلایان به سرطان در کشوری با جمعیت آمریکا به بیش از یك میلیون خواهد رسید. استفاده از تعداد بیشتری حیوان در این آزمایشات غیرعملی، پرهزینه و مغایر با مسائل اخلاقی (حقوق حیوانات) خواهد بود. بنابراین مطالعه خواص سرطانزایی یك ترکیب و تعیین میزان ریسك استفاده از آن امری بسیار دشوار است که علی‌رغم تمام کوشش‌ها و احتیاط‌ها، خطاهای زیادی در تعیین آن وجود دارد. یك روش برای حل مشکل پایین بودن میزان بروز بیماری این است که با فرض خطی بودن رابطه دوز ـ پاسخ می‌توان با افزایش دادن دوزهایی که به حیوانات آزمایشگاهی داده می‌شود، عواقب آنی آن را تعیین نمود. این فرضیه باعث شده

1. Ames Test

است که مدلهای مختلفی مورد توجه قرار گیرند که مقادیر به دست آمده از هر یك از آنها متفاوت است. به عنوان مثال صحت مدل ریاضی در صورت کافی نبودن اطلاعات اولیه سم‌شناسی، کاملاً نامربوط خواهد بود. فرضیه ارایه شده دارای خطاها و موارد شك و تردید فراوانی است. متأسفانه عموم مردم ممکن است محدودیت‌های تماس و اطلاعات مشابه آن را سطحی و نادرست تلقی نموده و در نهایت هیچ اعتمادی به آنها نداشته باشند. بر این اساس در تست‌های تعیین سرطانزایی علی‌رغم اختلالاتی که ممکن است در متابولیسم تغییرات وابسته به دوز و امکان بروز سایر اثرات پاتولوژیکی مؤثر بر سرطانزایی ایجاد شود، از دوزهای نزدیك به حداکثر دوز قابل تحمل[1] (MTD) استفاده می کنند. این روش به دلیل اینکه ترکیبات سرطانزا اکثراً دارای متابولیسم وابسته به دوز می‌باشند، تا حدودی بحث‌برانگیز است. اما ترکیبات ضعیف یا نامشخص سرطانزا مانند ساخارین (رجوع به فصل ۶) و ترکیبات سرطانزای غیرژنتیکی ممکن است جهت ارایه اطلاعات سرطانزایی نیاز مبرمی به اجرای این روش داشته باشند. دوزهای بالا از یك ترکیب ممکن است بسته به مقدار و میزان تماس در حالتهای کمی یا کیفی مختلفی متابولیزه شوند. بنابراین یك ترکیب تنها هنگامی سرطانزا است که حداکثر مقدار دوز آن مورد مصرف قرار گرفته باشد. به عنوان مثال ترکیب شیمیایی صنعتی هیدرازین ماده سرطانزای ضعیفی است که تنها پس از یك تماس شدید یا مصرف دوز بالایی از آن ایجاد سرطان می نماید. این ماده باعث متیله شدن DNA که یك تغییر موتاژنی منجر به سرطان است، می گردد. اما این واکنش تنها پس از مصرف دوزهای بالایی از هیدرازین که باعث مسمومیت کبدی می‌شود، ایجاد می گردد. از موارد فوق به این نتیجه می‌رسیم که متیله شدن DNA و پیشرفت سرطان هر دو به نحوی با اثرات سمی حاد ارتباط می‌یابند.

ارزیابیهای بین گونه‌ای هنگام تعیین ریسك استفاده از یك ترکیب و ارایه اطلاعات سم‌شناسی، ایجاد مشکل می‌نماید. به طور مثال، یکی از پرسش‌هایی که مطرح می‌شود این است، که، کدامیك از گونه‌ها مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند؟ گونه‌هایی که حساس‌تر

1. Maximum Tolerated Dose

هستند یا گونه‌هایی که از نظر پاسخ به ترکیب یا حالت شباهت بیشتری به انسان دارند. گونه یا نژادی از حیوانات که در مطالعات سرطانزایی معینی مورد استفاده قرار می گیرند، ممکن است به طور طبیعی استعداد زیادی جهت ابتلا به نوع یا انواعی از تومورهای بخصوص را داشته باشند. ارزیابی اهمیت افزایش وقوع این تومورها و ارتباط دادن آن به انسان خود می تواند مشکلات خاصی را به همراه داشته باشد. بنابراین مشکلاتی که بر سر راه تعیین میزان ریسك سرطانزایی وجود دارد، بیشتر از تعیین میزان ریسك انواع دیگر ترکیبات سمی است.

در مورد اثرات سمی حاد معمولاً ارتباط دوز ـ پاسخ کاملاً روشن است که بر این اساس میزان NOAEL براحتی قابل تعیین می‌باشد. با این حال بررسی سمیت مواد باید همواره از نظر بیولوژیکی مورد توجه قرار گرفته و از تکیه بیش از حد به محاسبات آماری خودداری شود. به دلیل مشکلاتی که بر سر راه ارزیابی‌های بین گونه‌ای و شناسایی تومورهای کمیاب وجود دارد، در تعیین ریسك مصرف یك ترکیب ممکن است با افزایش قابل ملاحظه نابرابری ارزشهای کمی مواجه گردیم. به عنوان مثال میزان وقوع سرطان مثانه در اثر مصرف ساخارین در آمریکا طی یك دوره ۷۰ ساله و مصرف روزانه ۱۲۰ میلی گرم را، بین ۰/۲۲ و $۱/۱۴۴ \times ۱۰^{۶}$ تخمین زده‌اند. بنابراین در ارزیابی ریسك مصرف یك ترکیب بخصوص، عوامل دیگری چون تماس احتمالی و معقول انسانها نیز مورد توجه قرار می گیرد. در آمریکا قوانین سفت و سختی چون قانون دلانی مانع از این کار می‌شود (رجوع به فصل ششم).

وقوع یك اثر سمی را می توان تحت شرایط دقیق آزمایشگاهی تعیین نمود اما ارزیابی ریسك مصرف یك ترکیب در شرایط واقعی و خارج از آزمایشگاه فرضیات متعددی را به همراه دارد که خود باعث عدم قاطعیت این ارزیابیها می گردد. شخص ارزیابی کننده ریسك در آزمایشگاه برای پرسش‌های مطرح شده پاسخهای مناسبی را انتخاب می کند اما در شرایط خارج از آزمایشگاه هیچ پاسخ علمی برای این پرسشها وجود ندارد و اگر هم وجود داشته باشد، مبهم و نامفهوم است. برای تعیین ریسك مصرف یك ترکیب باید به پرسش‌هایی از قبیل انتخاب کدامیك از انواع منحنی‌های دوز ـ پاسخ جهت ارزیابی، پاسخ

داد. مسلماً اطلاعات فارماکولوژیکی، مکانیکی و متابولیکی در این ارزیابی، بی‌تأثیر نخواهند بود.

چطور می‌توان از این اطلاعات محدود، میزان تماس واقعی انسان با ترکیب را تعیین نمود؟ مشکلاتی در این راه وجود دارد که معمولاً منجر به ارزیابی بدترین حالت ممکن گردیده است که بر این اساس در تعیین ریسك مصرف ترکیبات و خطرات آن بر سلامتی انسان مبالغه می‌نمایند.

در مورد تأثیر یك ماده شیمیایی جدید بر بدن انسان هیچ اطلاعاتی در اختیار نداشته و همچنین نمی‌توان مستقیماً از طریق آزمایش بر روی انسان به اثرات سمی آن پی برد و به همین دلیل تنها راه ممکن، ارزیابی اثرات سمی ترکیب بر اساس نتایج حاصل از مطالعات انجام شده بر روی حیوانات آزمایشگاهی است. البته هدف این است که بتوان تا حد ممکن نسبت به ترکیب مصونیت ایجاد نمود. اما وقتی اطلاعات متناقضی وجود داشته باشد، چه باید کرد؟ آیا باید تنها یك نتیجه مثبت را درنظر گرفت یا اینکه از بررسی کلیه اطلاعات موجود به یك نتیجه کلی رسید؟ در تعیین میزان تماس ممکن است به مقادیر بالایی دست یابیم. بررسی‌های اپیدمیولوژی در مورد ترکیباتی که مدتی مورد مصرف قرارگرفته‌اند، مفید است. مسلماً انواع تست‌های تعیین سمیت بر روی بسیاری از ترکیبات (در حدود ۷۰ درصد از ترکیبات در آمریکا) انجام نپذیرفته است زیرا تست کردن همه این ترکیبات امری بسیار دشوار می‌باشد. بنابراین تکیه بر بررسی‌های اپیدمیولوژی امری اجتناب‌ناپذیر است.

پس از ارزیابی ریسك مصرف یك ماده، مسأله مدیریت ریسك مطرح می‌شود که سود حاصل از مصرف یا عدم مصرف یك ماده را از نظر سیاسی و اقتصادی مورد بررسی قرار می‌دهد. ارزیابی ریسك مصرف یك ماده نیز خود ممکن است تحت تأثیر این عوامل قرار گیرد.

نتایج

سم‌شناسان تاکنون فقط توانسته‌اند تا حدودی به مکانیزم اثرات سمی تعداد

معدودی از ترکیبات شیمیایی پی ببرند. بنابراین ارزیابی ریسك مصرف یك ماده در انسان دشوار و نامطمئن می‌باشد. محدودیتهایی که جهت مصرف برخی ترکیبات اعمال می‌گردد، نه تنها باید توسط عموم افراد، کارشناسان صنعتی و اقتصادی و مقامات قانونگذاری به اطلاع عموم برسند، بلکه سم‌شناسان نیز باید اقدامات لازم را در این زمینه به عمل آورند.

شاید انتظار افراد جامعه از دانشمندان به طور اعم و سم‌شناسان به طور اخص بیش از اندازه باشد. متأسفانه سم‌شناسی قادر به پاسخگویی به کلیه نیازهای افراد جامعه، که برخی از آنها خارج از حیطه علوم رایج هستند، نمی‌باشد. ممکن است افراد جامعه خواستار ایمنی مطلق ترکیبات باشند که البته این رؤیایی دست نیافتنی است. کسب اطمینان از آگاهی افراد جامعه از این محدودیتها، یکی از وظایف سم‌شناسان به شمار می‌آید.

شاید مشکل اساسی سم‌شناسان هنگام ارایه اطلاعات سم‌شناسی در زمینه افزایش تماس گسترده انسانها با ترکیبات شیمیایی، همان ارزیابی ریسك مصرف ترکیبات در مقابل فواید آن باشد. البته عموم مردم ممکن است همواره از فواید ترکیبات شیمیایی در جامعه و کمی یا زیادی ریسك مصرف آنها آگاهی نداشته باشند که البته این امر به دلیل دشواری تعیین فواید ترکیبات و مقایسه آن با ریسك مصرف ترکیبات می‌باشد. اما همان‌طور که هنگام رانندگی به دلیل قابل اطمینان و ضروری بودن استفاده از اتومبیل، خطرات احتمالی آن را به جان می‌خریم، در مورد ترکیبات شیمیایی موردمصرف خود نیز باید از همین اصل پیروی نمائیم. متأسفانه افراد جامعه از مضرات و فواید مصرف ترکیبات همواره به یك اندازه سود نمی‌برند. مصرف یك ترکیب ممکن است برای بخشی از جامعه فواید مالی به همراه داشته باشد اما برای بخش‌های دیگر جامعه خطرناك و مضر باشد.

پرسش‌ها

۱ـ هنگام طرح نحوه بررسی ارزیابیهای ایمنی چه عواملی را باید مدنظر قرار داد؟

۲ـ هریك از موارد زیر را به اختصار توضیح دهید:

الف ـ تست‌های تعیین سمیت حاد

ب ـ تست‌های تعیین سمیت زیر حاد

ج ـ تست‌های تعیین سمیت مزمن

۳ـ مشکلاتی که ممکن است هنگام ارایه اطلاعات سم‌شناسی در مورد ارزیابی ریسک مصرف ترکیبات به‌وجود آید را توضیح دهید.

فهرست منابع

Ballantyne, B., Marrs, T. and Turner, P. (Eds) (1993) Regulatory toxicology, part, six, vol. 2, **General and Applied Toxicology,** Basingstoke, UK: Macmillan.

Griffin, J.P. (1985) Predictive value of animal toxicity studies, **ATLA**, 12, 163.

Hayes, A. W. (Ed.) (1989) **Principles and Methods of Toxicology**, 2nd edition, New York: Raven Press.

Heuvel, M.J. Van Den, Dayan, A.D. And Shillaker, R.O. (1987) Evaluation of the BTS approach to the testing of substances and preparations for their acute toxicity, **Human Toxicology**, 6, 279.

Homburger, F. (Ed.) (1983-) **Safety Evaluation and Regulation of Chemicals,** 3 vols, Basel: Karger.

Lu, F.C. (1991) **Basic Toxicology,** 2nd edition, Washington, DC: Hemisphere.

Merrill, R.A. (1991) Regulatory toxicology, in **Cassarett and Doull's Toxicology,** Amdur, M.O., Doull, J. and Klaassen, C. (Eds), 4th edition, New York: Pergamon Press.

NIEHS (1987), Basic research in risk assessment, **Environmental Health Perspectives,** 76 (Dec).

Roberts, C.N. (Ed.) (1989) **Risk Assessment - The Common Ground,** Eye, Suffolk: Life Science Research.

Roloff, M.V. (Ed.) (1987) **Human Risk Assessment. The Role of Animal Selection and Extrapolation,** Philadelphia: Taylor & Francis.

Scala, R.A. (1991) Risk assessment, in **Cassarett and Doull's Toxicology,** Amdur M.O., Doull, J. and Klaassen, C. (Eds), 4th edition, New York: Pergamon Press.

Wilkinson, C.F. (1986) Risk assessment and regulatory policy, **Comments on Toxicology**, 1, 1-21.

Zbindon, G. and Flury-Reversi, M. (1981) Significance of the LD_{50} test for the toxicological evaluation of chemical substances, **Archives of Toxicology**, 47, 77.

فهرست لغات

آتاکسی (ATAXIA) یك وضعیت غیر طبیعی است که خود را به صورت عدم توانایی در هماهنگ کردن حرکات عضلانی نشان می‌دهد و به واسطه صدمه به ستون مهره‌ها و یا مخچه ایجاد می‌شود.

آرتریت روماتوئید (RHEUMATAID ARTHRITIS) یك بیماری التهابی مزمن است که می‌تواند اعضای مختلف را درگیر کند ولی به طور شایع بافتهای سینوویال مفاصل را می‌گیرد. برای علل آن، علل عفونی و آنتی‌ژنتیکی را ذکر کرده‌اند. این بیماری مفاصل مشابه را به صورت دوطرفه درگیر می‌کند که بیشتر در مفاصل انگشتان دستها و پاها و مفاصل بین بندهای انگشتان اتفاق می‌افتد. این بیماری ناراحتی‌های پوستی، چشمی، ریوی، قلبی و عصبی هم دارد. برای درمان آن از NSAIDSها، داروهای ضدمالاریا، ترکیبات طلا و ترکیبات سرکوب کننده ایمنی استفاده می‌شود.

آرسنیك (ARSENIC) عنصری است با وزن اتمی ۷۴/۹۱ و با عدد اتمی ۳۳ که در طبیعت به صورت اکسیده شده یا سولفیده و . . . وجود دارد که از آن، هم به عنوان سم و هم به عنوان ماده دارویی در ترکیبات کشنده تریپانوزوم استفاده می‌شود.

آروماتیك (AROMATIC) یك سری ترکیبات آلی شامل بنزن، نفتالین یا حلقه‌های مشابه آن هستند که تعدادی از آنها رایحه دلپذیری دارند.

آزبستوزیس (ASBESTOSIS) نوعی آسیب ریوی است که در نتیجه تماس و یا تنفس فیبرهای آزبستوز (پنبه نسوز) در انسان ایجاد می‌گردد.

آزمایش کشنده غالب (DOMINANT LETHAL ASSAY) آزمایشی است که برای تعیین میزان اثر یك ترکیب روی سلولهای جنسی حیوان نر به کار می‌رود به این ترتیب که این حیوان را با حیوان ماده‌ای

که در تماس با ترکیب قرار نگرفته است آمیزش داده و تعداد جنین‌های مرده یا زودرس را در مادهٔ حامله تعیین می کنند. این اثر احتمالاً بر اثر آسیب‌های کروموزومی ایجاد می‌شود.

آسم (ASTHUMA) نوعی بیماری تنفسی است که خود را به صورت اپیزودهای مختلف تنگی نفس ناگهانی، سرفه، و ترشحات موکوئید نشان می‌دهد. این حملات به واسطه عفونت، هوای آلوده، استشمام ماده آلرژن، هوای سرد، فعالیت و استرس شدید ایجاد می‌شود.

آفلاتوکسین (AFLATOXIN) نوعی ترکیب سمی و سرطانزا است که به وسیله قارچ آسپرزیلوس فلاووس تولید شده و احتمالاً موجب سرطان و مرگ سلولهای کبدی می گردد. این قارچ روی بادام زمینی و جودانه زندگی می کند.

آلیفاتیك (ALIPHATIC) به ترکیبات هیدروکربنی اطلاق می‌شود که دارای زنجیره باز اتمهای کربن هستند مثل اسیدهای چرب که دارای ساختمان حلقوی بنزن نیستند.

آمفتامین (AMPHETAMINE) یك گروه از ترکیبات محرك اعصاب هستند که شامل آمفتامین و هم‌جنس‌های شیمیایی آن دکستروآمفتامین و متاآمفتامین می‌باشند. این ترکیبات به خاطر یوفوری (سرخوشی) و هشیاری که در انسان ایجاد می کنند، در صورت مصرف نادرست، موجب رفتار اجباری، پارانوئید، توهم و افکار خودکشی می گردند.

آنتاگونیسم (ANTAGONISM) به حالتی اطلاق می‌شود که دو یا چند ترکیب اثرات یکدیگر را کاهش می‌دهند. به عبارت دیگر اثر سمی یك مخلوط از مجموع اثرات سمی ترکیبات تشکیل‌دهنده آن کمتر است.

آنتی پورت (ANTIPORT) نوعی سیستم انتقالی در غشای سلولی است که در آن دو ماده در دو جهت مخالف هم انتقال می‌یابند.

آنتی‌ژن (ANTIGEN) پروتئین یا هر نوع ماکرو مولکولی است که برای سیستم ایمنی بدن بیگانه تشخیص داده شود.

آنزیم میکروزمال (MICROSOMAL ENZYME) گروهی از آنزیمها هستند که با بخش مشخصی از کبد که مسئول متابولیزم بسیاری از داروها می‌باشند، همراه هستند.

آنمی آپلاستیك (APLASTIC ANAEMIA) در حقیقت کاهش سنتز گلبولهای قرمز، سفید و پلاکتها در مغز استخوان می‌باشد که علل اکتسابی (مسمومیت با مواد شیمیایی، داروها، عفونتها و تابش اشعه) و مادرزادی دارد. درمان مناسب این آنمی پیوند مغز استخوان است که اگر امکان‌پذیر نبود می‌توان از داروهای آندروژن که دارای اثر موقتی هستند، استفاده کرد.

آنمی همولیتیك (HAEMOLYTIC ANAEMIA) بیماری است که خود را به صورت تخریب و لیز

گلبولهای قرمز در اثر عفونت، داروها و یا مواد سمی نشان می‌دهد. این آنمی ممکن است بسته به قابلیت مغز استخوان در تولید گلبولهای قرمز، با درجاتی از علایم کم‌خونی بروز کند.

اتیلن گلیکول (ETHYLENE GLYCOL) ترکیبی است که به عنوان ضدیخ در اتومبیل‌ها استفاده می‌شود. علایم مسمومیت با آن در موارد خفیف شبیه مسمومیت با الکل است و در کنار آن استفراغ، اسپاسم، کارپوپدال، درد کمری و نارسایی کلیه، دیسترس تنفسی، تشنج و کما از علایم مسمومیت شدیدتر می‌باشد. درمان: با ایجاد استفراغ، شستشوی معدی، همودیالیز و تنظیم بالانس الکترولیتی است.

اثر افزایشی (ADDITIVE EFFECT) به حالتی اطلاق می‌شود که اثر سمی یك مخلوط برابر با مجموع اثرات سمی ترکیبات تشکیل‌دهنده آن باشد.

ادم ریوی (PULMONARY EDEMA) جمع شدن آب خارج عروقی در آلوئولها و بافت ریه است که علل مختلفی مانند بالا بودن فشار مویرگی ریه، افزایش نفوذپذیری غشای مویرگی، حبابچه‌ای و . . . دارد.

اریتروسیت پورفیریا (ERYTHROPOIETIC PORPHYRIA) خود را به صورت تولید مقادیر زیادی پورفیرین در خون و مغز استخوان نشان می‌دهد. در حقیقت نوعی نقصان آنزیمی در مسیر بیوسنتز هم می‌باشد.

استامینوفن (PARACETAMOL) نوعی داروی مسکن و تب‌بر است که هیچ گونه خواص ضدالتهابی ندارد و زیاد مصرف می‌شود. معمولاً برای تب و دردهای خفیف تا متوسط از آن استفاده می‌شود. مصرف زیاده از حد آن باعث بروز نکروز کبدی کشنده می گردد.

استئومالاسی (OSTEOMALACIA) نوعی اختلال است که خود را با نرمی استخوان نشان می‌دهد، علت آن نقص در کلسیفید شدن و به عبارت دیگر معدنی شدن ماتریکس آلی استخوان است که در اثر کمبود vib D، کمبود مزمن فسفر، هیپوکلسمی مزمن، اسیدوز سیستمیك و ممانعت از معدنی شدن در اثر موادی مانند آلومینیم اتفاق می‌افتد.

اسیدوزیس (ACIDOSIS) حالتی است که pH خون به مقادیر کمتر از حد نرمال سقوط می کند.

اگزانتم (EXANTHEMA) نوعی راش یا بثورات پوستی است که در هر بیماری عفونی مشکل مخصوص به خودش را دارد.

انتروهپاتیك ریسیرکولاسیون (ENTEROHEPATIC RECIRCULATION) چرخه‌ای است که شامل حرکت مواد از طریق خون به داخل کبد، صفرا و دستگاه گوارش می‌باشد. این مواد قبلاً از طریق دستگاه گوارش باز جذب شده‌اند.

انتشار تسهیل شده (FASCILIATED DIFFUSION) در این طریقه که انتقال مواد از خلال غشا صورت می گیرد، مولکولهای ناقلی در غشا وجود دارند که از جنس پروتئین بوده و در یک سمت غشا با ماده عبور دادنی ترکیب شده و در سمت دیگر آن را از خود جدا می کنند. این مولکولهای ناقل هر کدام برای یك ماده تخصیص پیدا کرده‌اند. گلوکز به این طریق از خلال غشا عبور می نماید.

انسفالوپاتی (ENCEPHALOPATHY) نوعی بیماری تحلیل رونده مغزی است که خود را به صورت اختلال در عملکرد مغز و تغییر غیرعادی در ساختمان آن نشان می‌دهد. در حقیقت این بیماری علایم انسفالیت دارد بدون آنکه در پاتولوژی علایم التهابی دیده شود.

ایدیوسنکراتیک (IDIOSYNCRATIC) داشتن حساسیت نسبت به داروهاست و در حقیقت در سم‌شناسی به یك واکنش مضر و نامطلوب به ماده شیمیایی مورد نظر گفته می‌شود که در همه افراد مورد مطالعه رخ نمی‌دهد و بستگی به خصوصیت و ویژگی افراد دارد و تنها در عده‌ای بروز می کند.

این ویو (IN VIVO) در صورتیکه واکنش‌های بیولوژیکی در بدن یك موجود زنده انجام شود، این ویوو و چنانچه این واکنشها در داخل لوله آزمایش بوقوع بپیوندد، به آن این‌ویترو (IN VITRO) می گویند.

ائوزینوفیلی (EOSINOPHILIA) افزایش تعداد ائوزینوفیل‌هاست (نوعی گلبول سفید) که معمولاً در پاسخ به یك تحریك آلرژیك ایجاد می‌شود.

بخش در میلیون (PARTS PER MILLION = PPM) اندازه‌گیری غلظت ماده‌ای در ترکیب دیگر، درحالی که واحدهای آن ماده در حدود یك میلیونیم واحدهای حلال باشند.

بخش دربیلیون (PARTS PER BILLION = PPB) اندازه‌گیری غلظت ماده‌ای در ترکیب دیگر، درحالی که واحدهای آن ماده در حدود یك بیلیونیم واحدهای حلال باشند.

بوتولیسم (BOTOLISM) نوعی مسمومیت غذایی کشنده است که در اثر مصرف غذای آلوده به اندوکسین کلستریدیوم بوتولینوم ایجاد می‌شود. علائم این مسمومیت معمولاً پس از ۱۸ ساعت تا یك هفته به صورت اختلالات بینایی، ضعف عضلانی، دیس فاژی و بی‌قراری ظاهر می‌شود که حدود ۲/۳ موارد آن به مرگ می‌انجامد.

برونشیت مزمن (CHRONIC BRONCHITIS) یك بیماری حادریوی است که به صورت سرفه و تولید خلط زیادی که حداقل سه ماه درسال و به مدت دوسال متوالی ادامه دارد، بروز می نماید.

برونکو کارسینوما (BRONCHOCARCINOMA) نوعی سرطان بسیار شایع ریوی است که از برونشها منشأ می گیرد و با کشیدن سیگار در ارتباط است و از علایم آن سرفه، خس خس سینه، خستگی، کاهش وزن، سرفه همراه با خلط خونی، تجمع مایع در فضای جنب و برخی علایم دیگر می‌باشد.

پتاکلوسید (PTAQUILOSIDE) نوعی گلیکوزید سه حلقه‌ای است که به طور طبیعی در سرخس یافت می‌شود و سرطانزا است.

پدیده رینورد (RAYNAUDS PHENOMENON) نوعی اختلال در خون رسانی به نقاط انتهایی بدن، بخصوص نوك انگشتان و انتهای گوشها و بینی می‌باشد که ناشی از تحلیل رفتن عروق خونی کوچك بوده و خود را به صورت حملات متناوب سفیدی شدید و متعاقب آن کبودی و سپس قرمزی نقاط انتهایی بدن بروز می‌نماید که با گرم شدن این حالت بهبود می‌یابد. این پدیده بیشتر در بیماریهای روماتولوژیك و مسمومیتهای دارویی و شیمیایی دیده می‌شود.

پروتوپورفیرین (PROTPORPHYRIN) نوعی پورفیرین است که با آهن و پروتئین باند می‌شود تا تشکیل مولکولهای آلی مهمی مثل کاتالاز، هموگلوبین و میوگلوبین را بدهد.

پلی کلرینه بای‌فنیل (POLYCHLORINATED BIPHENYLS) گروهی از ترکیبات هستند که در صنعت کاربرد دارند. در این ترکیبات، یك هسته بای‌فنیلی تعویض شده و به جای آن اتمهای کلرینه جایگزین شده است.

پورفیریا (PORPHYRIA) نقص ذاتی در متابولیسم پورفیرین است که احتمالاً ارثی بوده و در پورفیری متناوب، تغییرات مرضی در بافتهای عصبی و عضلانی پدید می‌آورد. در پورفیری مادرزادی حساسیت به نور وجود دارد.

پورفیرین (PORPHYRIN) یکی از گروههای ترکیبات حلقوی پیچیده که از اجزاء مهم تشکیل‌دهنده هموگلوبین، میوگلوبین، سیتوکروم و کاتالاز است.

پیرولیس (PYROLYSIS) تجزیه یك ماده در درجه حرارت زیاد و بدون حضور اکسیژن پیرولیس گویند.

پینوسیتوز (PINOCYTOSIS) بلع و ورود مایعات را به داخل سلول گویند.

تایول (THIOL) گروه SH یا سولفوهیدرال

تحریك کولینرژیك (CHOLINERGIC STIMULATION) تحریك فیبرهای عصبی که از استیل کولین به عنوان نوروترانس متر (واسطه عصبی) استفاده می‌کنند.

تراتوژنیسیتی (TERATOGENICITY) خاصیتی است که در برخی مواد وجود داشته و باعث ایجاد حالات غیرطبیعی در نوزاد یا جنینی می‌گردد که (از طریق مادر) با این نوع مواد تماس یافته است.

ترومبوز (THROMBOSIS) نوعی اختلال عروقی است که در آن لختهٔ ایجاد شده، در درون عروق خونی بدن گسترش می‌یابد.

تریاك (OPIUM) شیرهٔ خشخاش است که بعنوان ماده تسکین‌دهنده، خواب‌آور و قابض (سفت کننده

شکم) به کار می‌رود. تریاك دارای آلکالوئیدهای مختلفی مثل کدئین، مرفین و پاپاورین می‌باشد.

تیوپنتال (THIOPENTAL) یك باربیتورات سریع‌الاثر است که برای مصارف بیهوشی جراحیهای کوتاه مدت و یا به عنوان آرام‌بخش در بیهوشی استفاده می‌شود. این ماده معمولاً در بزرگسالان به صورت تزریقی و در اطفال به صورت رکتال مصرف می‌شود. این دارو ظرف مدت کمتر از یك دقیقه بعد از تزریق باعث خواب می‌شود.

چرخه کربس (KREBS CYCLE) یك سری واکنش‌های آنزیمی است که باعث متابولیزم زنجیره کربنی قندها، اسیدهای چرب و آمینواسیدها گردیده و درنهایت ایجاد آب، دی اکسید کربن و مولکولهای پرانرژی فسفات می کنند. چرخه کربس در حقیقت از منابع عمده تولید ATP بوده و یك سری مولکولهای حد واسط نیز ایجاد می کند که برای برخی از مسیرهای متابولیکی حیاتی بدن حکم سوبسترا را ایفا می کنند (مثلاً سنتز اسیدهای آمینه).

حجم توزیع (VOLUME OF DISTRIBUTION = VD) حجمی از مایعات بدن است که یك ماده؛ هنگامی که به حیوان آزمایشگاهی تجویز می گردد، ظاهراً در آن توزیع می‌شود.

حد آستانه محدودیت (THRESHOLS LIMIT VALUES = TLV) بالاترین مقدار حد مجاز غلظت یك ترکیب در هواست.

حداکثر دوز قابل تحمل (MAXIMALLY TOLERATED DOSE = MTD) مقدار دوزی از ترکیب است که طی ۹۰ روز مواجهه با آن بیش از ۱۰٪ کاهش وزن در فرد مورد نظر ایجاد نکند و هیچ نوع مرگ یا علایم بالینی که نشانه کوتاه شدن عمر آن موجود زنده باشد در وی تظاهر نکند.

حداکثر محدودیت تماس (MAXIMUM EXPOSURE LEVEL = MEL) حداکثر میزان تماس یك کارگر با ماده شیمیایی در محیط کار است.

داخل صفاقی (INTRAPERITONEAL) یکی از روشهای تزریق مواد است که به‌وسیله آن یك ماده را مستقیماً به درون حفره صفاقی تزریق می کنند. این روش باید با سوزن و توسط یك فرد ماهر انجام گیرد.

دوزاژ سمی (TOXICITY DOSAGE 50%) دوزی از ترکیب می‌باشد که برای ۵۰٪ جمعیت مورد مطالعه سمی می‌باشد و یا به عبارت دیگر در ۵۰٪ آنها ایجاد پاسخی ناشی از مسمومیت می‌نماید.

دوزاژ کشنده (LETHALITY DOSAGE 50%) دوزی از ترکیب است که برای ۵۰٪ جمعیت مورد مطالعه کشنده می‌باشد.

دوزاژ مؤثر (EFFICACY DOSAGE 50%) دوزی از ترکیب است که از نظر فارماکولوژیکی روی ۵۰٪ از جمعیت مورد مواجهه با آن مؤثر می‌باشد و یا به عبارت دیگر ۵۰٪ از موجودات زنده سیستم

به آن پاسخ بدهند.

دیژیتالیس (DIGITALIS) یك لغت عمومی است که به گلیکوزیدهای قلبی اطلاق می‌شود. این ترکیبات برای درمان نارسایی احتقانی قلب و آریتمی‌های قلبی به کار می‌روند.

دینوفلاژل (DINOFLAGELLATES) نوعی جلبك دریایی است که دارای دو تاژك می‌باشد.

رسپتور (RECEPTOR) ساختمان شیمیایی از جنس پروتئین یا کربوهیدرات در سطح سلول است که با آنتی‌ژنها ترکیب و متصل می‌شود. هم چنین در پایانه اعصاب حسی به انواع تحریکات پاسخ می‌دهد. (گیرنده)

رفتار هایپر کینتیك (HYPERKINETIC BEHAVIOR) نوعی اختلال شخصیتی در اطفال است که کودك مبتلا از نظر هوشی نرمال و یا تیزهوش است اما به علت هیجان و فعالیت زیاد نسبت به محیط اطراف و آموزش بی توجه است و در نتیجه اعتراض اطرافیان را برمی‌انگیزد.

ریبوز (RIBOSE) یك قند ۵ کربنه است که در ترکیب اسیدهای نوکلئیك شرکت می‌کند.

ریفامپی سین (RIFAMPIN / RIFAMPICIN) از ترکیبات ضدسل می‌باشد که بعد از تجویز خوراکی بخوبی جذب شده و به طور گسترده‌ای در بافتها انتشار و بیشتر از راه کبد به داخل صفرا دفع می‌شود. این دارو را به همراه چند داروی دیگر برای درمان سل به کار می‌برند. اثرات جانبی نادر آن شامل راش، ترومبوستوپنی، نفریت بوده و همچنین سندرم شبه آنفلونزا ایجاد می‌نماید.

زنجیره غذایی (FOOD CHAIN) یك زنجیره خیالی است که در آن ارتباط غذایی موجودات زنده موجود در محیط به این صورت است که هر موجودی خوراك موجود بالاتر از خود می‌باشد. در انتهای این زنجیره گیاهان و باکتریها و در رأس آن موجود گوشتخوار قرار گرفته است.

زنوبیوتیك (XENOBIOTIC) مربوط می‌شود به مواد آلی که برای بدن غریبه هستند مانند سمهای آلی یا داروها.

سولفانامید (SULFONAMIDE) یك گروه بزرگ از آنتی بیوتیکهای سنتتیك است که هم روی گرم (+) و هم روی گرم (-) مؤثرند و بیشتر باکتریواستاتیك می‌باشند. برخی افراد نسبت به آنها حساسیت نشان می‌دهند بنابراین در سه ماهه آخر بارداری تجویز نمی‌شود. مصرف این ماده معمولاً خوراکی است.

سالمونلا (SALMONELLA) نوعی باسیل متحرك گرم (-) می‌باشد که باعث ایجاد تب تیفوئید می‌گردد و گاستروانتریتی که ایجاد می‌کند از یك اسهال آبکی تا یك اسهال خونی در نوسان است.

سوکسینیل کولین (SUCCINYLCHOLINE) یك شل کننده عضلات اسکلتی می‌باشد که به عنوان یك همراه در بیهوشیها برای کاهش انقباضات عضلانی در حین جراحی یا تنفس مکانیکی داده می‌شود.

سیانید (CYANIDE) ترکیبی است که در موادی مثل روغن بادام تلخ، شربت گیلاس وحشی، اسید پروسیك و . . . وجود دارد و به واسطه خوردن یا استشمام آن در بدن فرد مسمومیت ایجاد می کند. علایم مسمومیت به صورت تاکی کاردی، خواب آلودگی، تشنج و سردرد و مرگ در ظرف ۱ تا ۱۵ دقیقه بروز می نماید که به وسیله لاواژ معدی، استنشاق آمیل نیتریت، اکسیژن و سدیم تیوسولفات می توان مسمومیت ناشی از آن را درمان کرد.

سیتوکروم a۳ (CYTOCHROME a_3) آنزیمی محتوی هِم است که در حقیقت بخشی از کمپلکس سیتوکروم C اکسیداز می‌باشد که آخرین سیتوکروم در زنجیره انتقال الکترون میتوکندریایی می‌باشد.

سیتوکروم P۴۵۰ (CYTOCHROME P450) پروتئینی است که در کبد مسئول نقل و انتقال خارج میتوکندریایی بوده و در مسمومیت‌زدایی داروها هم مؤثر می‌باشد. نام سیتوکروم P۴۵۰ از خواص طیفی این هموپروتئین گرفته شده است چون در شکل احیاءشده‌اش به مونواکسید کربن متصل شده و مجموعه‌ای تشکیل می‌دهد که نور را حداکثر در ۴۵۰ نانومتری جذب می کند.

سیروز (CIRRHOSIS) نوعی آسیب کبدی است که در آن بافت لوبومر طبیعی کبد به صورت فیبروزه و ندولر درمی‌آید و علاوه بر آن بافتهای دیگر بدن دچار اختلال می‌شوند.

سیلیکوزیس (SILICOSIS) نوعی بیماری ریوی است که در اثر استنشاق دراز مدت ذرات سیلیکون موجود در شن، سنگ چخماق و . . . ایجاد شده و خود را به صورت فیبروزهای گره گره در بافت ریه نشان می‌دهد.

سیمپورت (SYMPORT) نوعی سیستم انتقال در غشای سلولی است که در آن دو ماده در یك جهت با هم انتقال می‌یابند.

سینرژیسم (SYNERGISM) به حالتی اطلاق می‌شود که اثر مضر یك ترکیب مخلوط از مجموع سمیت هر یك از ترکیبات آن بیشتر باشد.

سندرم لوپوس (LUPUS SYNDROM) سندرمی است با مشخصات درد مفاصل، درد عضلانی، راشهای جلدی و تب که علایمش مشابه لوپوس اریتماتو می‌باشد، ولی این سندرم آسیب کلیوی ندارد و با قطع داروی ایجادکننده (مثل هیدرالازین) برطرف می‌شود.

شارژ (POLARITY):

الف: وجود اختلاف بین شارژ الکتریکی منفی و مثبت.

ب: وجود یا بروز حالتها، کشش‌های مخالف یکدیگر از قبیل راحتی و درد، عشق و نفرت.

شیرالیتی (CHIRALITY) ترجیح ارادی یا غیر ارادی برای استفاده از دست چپ یا راست. که این

ارجحیت مربوط به غلبه نیمکره‌هاست. مثلاً فرد چپ‌دست بر نیمکره راست مغزش غلبه دارد و برعکس.

ظرفیت حیاتی (VITAL CAPACITY) حداکثر مقدار هوایی است که شخص می‌تواند بعد از یك دم کاملاً عمیق از ریه‌های خود خارج کند که حدود ۴۶۰۰ میلی لیتر در مرد جوان طبیعی می‌باشد.

عملکرد صحیح آزمایشگاه (GOOD LABORATORY PRACTICE = GLP) یك برنامه و سیستم طرح‌ریزی شده است برای اینکه تاحد امکان از ضبط و دریافت اطلاعات نادرست و دور از ذهن جلوگیری به عمل آید. سعی این پروتکل در نگهداری صحیح اطلاعات و برنامه‌ریزی دقیق برای ضبط اطلاعات آینده می‌باشد.

فاگوسیتوز (PHAGOCYTOSIS) بلع ذرات درشت غذایی به صورت جامد از محیط اطراف به درون سلول را فاگوسیتوز گویند.

فروشتلاتاز (FERROCHELATASE) نوعی آنزیم میتوکندریایی است که عمل به هم پیوستن آهن را به پروتوپورفرین کاتالیزه می‌کند و در حقیقت آخرین مرحله از سنتز مولکول هم می‌باشد.

فسفوریلاسیون اکسیداتیو (OXIDATIVE PHOSPHORYLATION) یك روند تولید ATP است که در آن اکسیژن به عنوان آخرین پذیرنده الکترون عمل می‌کند. این روند در میتوکندری اتفاق افتاده و منبع اصلی تولید انرژی در موجودات بی‌هوازی است که به آن تنفس سلولی هم می‌گویند.

فنوباربیتال (PHENOBARBITAL) یکی از داروهای ضدتشنج،مسکن و خواب‌آور از خانواده باربیتوراتها می‌باشد. اثرات مضر این دارو شامل خواب آلودگی، راشهای تصادفی، آتاکسی و بندرت اختلالات خونی است.

فنیل بوتازون (PHENYLBUTAZONE) یکی ازمسکن‌های ضدالتهابی غیراستروئیدی است که مشتق از پیرازولون بوده و دارای اثر ضدالتهابی قوی می‌باشد. آگرانولوسیتوز و کم‌خونی آپلاستیك از عوارض جدی مصرف این مسکن بشمار می‌آید. موارد مصرف اصلی آن درمان کوتاه مدت دردهایی نظیر درد ناشی از آرتریت، نقرس حاد و ترومبولیت سطحی است.

فورزوماید (FUROSEMIDE) نوعی داروی مدر است که باز جذب کلرید سدیم را در لوله هنله نفرون مهار می‌سازد و پس از تزریق داخل وریدی سریعاً اثر می‌کند. این ترکیب از مشتقات سولفونامید است و مصرف زیاد آن باعث آلکانوز متابولیك، کاهش منیزیم بدن، اثرات سمی بر گوش و بروز واکنش‌های حساسیتی می‌گردد.

فوکوملیا (PHOCOMELIA) نوعی سندرم است که فرد مبتلا به خاطر اثر نامطلوب یك ترکیب (مثل

تالیدومید) در دوران جنینی، هنگام تولد با دست و پاهای کوتاه شده به دنیا می آید.

فیبروز ریوی (PUMONARY FIBROSIS) تشکیل بافت التیامی (اسکار) در بستر همبندی ریه به دلیل التهاب و تحریك آن متعاقب بیماری سل، پنومونی برونشها و پنوموکونیوز است.

فیلتراسیون (FILTRATION) اضافه کردن یك صفحه فلزی، معمولاً از جنس آلومینیوم یا مس، به مسیر اشعه X که بواسطه آن طیف انرژی را تغییر می دهند.

کارسینوژسیس (CARCINOGENESIS) خاصیتی است در بعضی از افراد که باعث ایجاد سرطان در موجودی که با آن تماس پیدا کرده می‌شود.

کمپلکس ایمنی (IMMUNE COMPLEX) به یك کمپلکس آنتی ژن با آنتی بادی گفته می‌شود که ممکن است عواقب پاتولوژیکی مثل التهاب یا انسداد یك رگ داشته باشد.

کم خونی مت هموگلوبینامی (METHAEMOGLOBULINEMIA) اختلالی است که در آن مقادیر قابل ملاحظه‌ای از آهن هموگلوبین موجود در خون اکسیده و از فرروس به فرریك تبدیل گردیده و نتیجتاً توانایی حمل اکسیژن را از دست داده است.

کانالیکول (CANALICULI) یك تیوب یا کانال خیلی کوچك است. درست مانند کانالیکولهای ظریفی که در سیستم هاورس استخوان وجود دارد.

کوپروپورفرین (COPROPORPHYRIN) نوعی ترکیب آلی نیتروژن‌دار است که در حالت طبیعی به درون مدفوع ترشح می‌شود، حاصل تجزیه بیلی روبین مشتق ازهموگلوبین است.

کوفاکتور (COFACTOR) ترکیبی است غیرپروتئینی که برای تبدیل شدن به آنزیم باید با یك آپوآنزیم ترکیب شود. این ترکیب شامل بعضی از ویتامینها مثل B_1 و B_2 است که ساختمان کوچکتری نسبت به آنزیمها دارند. کوآنزیمها مقاوم به حرارت بوده و براحتی از بخش پروتئینی آنزیمها قابل جدا شدن هستند.

کولین استراز (CHOLINESTERASE) آنزیمی است که به عنوان یك کاتالیزور (تسریع کننده) در هیدرولیز استیل کولین و تبدیل آن به کولین و استات عمل می کند.

گاستروانتریت (GASTROENTERITS) التهاب معده و روده‌هاست که با علایم مختلفی مثل بی‌اشتهایی، حالت تهوع، استفراغ، درد شکم و اسهال همراه است. این حالت در اثر عفونت باکتریال یا ویزال و یا مواد سمی ایجاد می‌شود.

گلوتاتیون (GLUTATHION) آنزیمی است مهم که فقدان آن در گلبولهای قرمز باعث ایجاد آنمی همولیتیك می‌شود.

گلوکونئوژنز (GLUCONEOGENESIS) روندی است که طی آن گلیکوژن از اسیدهای چرب و

پروتئین‌ها و کربوهیدراتهای کوچکتر ساخته می‌شود. معمولاً از اسیدهای چرب و پروتئین‌ها به این منظور استفاده می‌شود.

لنفوسیت کشنده (KILLER LYMPHOCYTE) یك نوع خاص از سلولهای ایمنی هستند که در تیپ چهارم واکنش‌های ایمیونولوژیکی شرکت می کنند.

لوپوس (LUPUS) اختلالی است که با التهاب در سیستم‌های عضوی متعدد و تولید اتوآنتی بادیهای دخیل در آسیب بافتی ایمیونولوژیك مشخص می‌شود. معمولاً فرد مبتلا دارای راش بال پروانه‌ای روی صورت، زخمهای دهانی، حساسیت به نور، آرتریت، اختلال کلیوی، اختلال عصبی و بعضی گرفتاریهای دیگر می‌باشد. برای درمان آن از داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی، کورتون، سیتوتوکسیك‌ها و ضدمالاریاها استفاده می‌شود.

لیپوفیل (LIPOPHIL) لغتی است که برای نشان دادن توانایی و قابلیت یك ماده برای حل شدن یا پیوستن به چربی به کار می‌رود. ترکیباتی که غیر یونیزه و غیرقطبی‌اند این خصوصیت را دارند.

متابولیسم اولین عبور (FIRST PASS METABOLISM) متابولیسم یك دارو با ترکیبات شیمیایی دیگر طی روند جذب آنها که معمولاً پس از مصرف خوراکی در کبد یا دستگاه گوارش اتفاق می‌افتد.

مزوتلیوما (MESOTHELIOMA) نوعی تومور بدخیم و نادر با منشأ مزوتلیوم پرده جنب و صفاق می‌باشد که در اثر تماس با آزبستوز ایجاد می‌شود. (آزبستوز همان پنبه نسوز است).

مقدار مصرف روزانه مجاز (THE ACCEPTABLE DAILY INTAKE=ADI) مقدار مجازی از ماده است که طی یك نیمه عمر کامل آن در بدن در طول یك روز هیچ ریسك و خطر قابل توجهی برای بدن نداشته باشد.

میتوکندری (MITOCHONDRIA) یك ارگانل درون سلولی است که در آن تنفس سلولی و دیگر واکنش‌های مهم متابولیکی اتفاق می‌افتد.

میزان اثرات مضر غیرقابل مشاهده (NOAEL) دوزی از ترکیب مورد نظر است که در صورت مصرف هیچ عارضه جانبی در موجود زنده یافت نشود.

میکروفلورا (MICROFLORA) میکرو ارگانیسم‌هایی هستند که در سطح یا داخل بدن انسان زندگی می کنند و چون با بسیاری از میکرو ارگانیسم‌های مولد بیماری رقابت دارند، در برابر بعضی از عفونتها در بدن انسان ایمنی طبیعی ایجاد می کنند.

نارکوز (NARCOSIS) حالت گیجی و بی حسی است که به وسیله داروهای نارکوتیك ایجاد می‌شود. این داروها که یا از تریاك گرفته می‌شوند و یا به طور طبیعی ساخته می‌شوند، باعث تغییر حس تشخیص

درد و یا احساس سرخوشی و تغییر رفتار در فرد می گردند.

نفریت بینابینی (INTERESTITIAL NEPHRITIS) به التهابی که در بین و اطراف توبولها یعنی در نسج بینابینی کلیه ایجاد می‌شود، اطلاق می گردد. نفریت بینابینی دو فرم حاد و مزمن دارد که درحقیقت نوعی واکنش حساسیتی است. در نتیجه ادمی که در نسج به وجود می آید، توبولها از هم جدا می‌شوند.

نکروز (NECROSIS) مرگ دسته جمعی گروهی از سلولهای یك بافت در پاسخ به یك بیماری یا آسیب است.

نکروز هموراژیك (HAEMORRAGIC NECROSIS) نوعی نکروز و مرگ سلولی است که بیشتر در نارسایی کبدی متعاقب نارسایی قلبی اتفاق می‌افتد. این نکروز باعث نارسایی احتقانی شدید بطن راست، خونریزی به درون فضای دیس کبدی و همچنین نکروز حاد سلولهای کبدی می گردد که متعاقباً موجب بروز نکروز هموراژیك می گردد. این عارضه در شوکهای شدید هم دیده می‌شود.

نیروی واندروالسی (VANDERWAALS FORCES) دو قطبی بودن مولکولها از لحاظ بار الکتریکی معمولاً باعث پیدایش نیروهای جاذبه بین‌مولکولی می‌شود. این قطبیت‌ها گاهی لحظه‌ای و نتیجه تأثیر متقابل هسته هر اتم بر الکترونهای اتم دیگر که به آن نزدیك می‌شوند، می‌باشند.

وارفارین (WARFARIN) جزء داروهای ضدانعقادی کومارنی است که باعث غیرفعال شدن اکسیداتیو VITK می‌شود. براحتی از جفت عبور می کند پس نباید در حاملگی تجویز شود. اثرش را از راه مهار کردن چهار فاکتور انعقادی وابسته به VITK (۲، ۷، ۹، ۱۰) ابراز می کند.

واسکولیت (VASCULITS) نوعی التهاب عروق بدن می‌باشد که خود را به صورتهای آلرژیك و نکروز نشان می‌دهد. این بیماری نتیجه یك بیماری سیستمیك و یا یك واکنش آلرژیك است.

واش آت (WASH OUT) شسته شدن اسیدها از ابرها توسط باران است.

ونو ـ اوکلوسیو (VENO - OCCLUSIVE DISEASE) نوعی بیماری کبدی است که معمولاً متعاقب افزایش پورت (ورید پورت) ایجادمی‌شود. در این حالت صدمه اولیه در سیاهرگچه‌های مرکزی کبد اتفاق می‌افتد و نوعی انسداد سینوزوئیدهای کبدی را ایجاد می کند.

هاپتن (HAPTEN) مولکولی است که به پروتئین یا ماکرومولکولهای دیگر ضمیمه می‌شود و آنها را به صورت یك آنتی‌ژن به بدن معرفی می‌سازد.

هالوتان (HALOTHANE) نوعی هوشبر استنشاقی می‌باشد که بیهوشی عمومی ایجاد می کند و معمولاً برای زایمان از آن استفاده نمی‌شود مگر اینکه نیاز به شل کردن ماهیچه‌های رحم باشد. از اثرات

مضر آن که ندرتاً هم اتفاق می‌افتد نکروز کبدی است و کاهش فشار خون، ایست قلبی، تهوع و استفراغ از دیگر عوارض آن است.

هموگلوبینوری (HAEMOGLOBINURIA) وجود غیر طبیعی هموگلوبین آزاد در ادرار که به وسیله یك دیپ استیك حساس به هموگلوبین آزاد، ردیابی می‌شود.

هموپرفیوژن (HAEMOPERFUSION) روشی است که به کمك آن می‌توان در حالی که خون به درون یك ماشین مخصوص پمپ می‌شود، مواد سمی موجود در آن را به وسیله زغال چوب یا یك رزین جذب نموده و خون را تصفیه کرد.

همانژیو سارکوما (HAEMANGIOSARCOMA) نوعی تومور بدخیم نادر و خاص افراد مسن است که خود را به صورت تکثیر بافت فیبروبلاست و اندوتلیال در اطراف رگها نشان می‌دهد.

همودیالیز (HAEMODIALYSIS) روشی است که به کمك آن می‌توان در حالی که خون به درون یك ماشین مخصوص پمپ می‌شود، مواد سمی موجود در آنرا از طریق انتشار از خلال یك غشای نیمه تراوا از خون خارج نموده و به این ترتیب خون را تصفیه نمود.

هیدرالازین (HYDRALAZIN) نوعی داروی ضدفشار خون است که فقط بر شریانهای کوچك اثر کرده و آنها را گشاد می‌کند و بر وریدها اثر ندارد. این دارو خوراکی بوده و جهت درمان سرپایی طولانی‌مدت فشار خون کاربرد دارد از عوارض مصرف آن سردرد، تهوع، بی‌اشتهایی، برافروختگی، تعریق و سندرم شبه لوپوس می‌باشد.

هیدروفوب - آب گریز (HYDROPHOBIC) ماده‌ای است که از آب فرار می‌کند و در آب حل نمی‌شود.

هیدروفیل - آب دوست (HYDROPHIL) ماده‌ای است که آب را جذب می‌کند.

هیپرتروفی (HYPERTROPHY) نوعی افزایش در اندازه یك عضو است که بیشتر به علت افزایش اندازه سلولها ایجاد می‌شود تا افزایش تعداد سلولها.

هیپوگلیسمی (HYPOGLYCEMIA) یك حالت فیزیولوژیك است که در آن قند خون مقادیر کمتر از حد معمول را دارد.

هیدروکسی آپاتیت (HYDROXY APATITE) یك ترکیب غیر آلی است که از کلسیم، فسفات و هیدروکسید تشکیل شده است و می‌توان آن را در استخوانها و دندانها به فرم کریستاله پیدا کرد. این ترکیب باعث سفتی این اندامها می‌شود.

یوتروفیکاسیون (EUTROPHICATION) افزایش غلظت مواد غذایی در آب منجر به رشد بی‌رویه گیاهانی مثل خزه می‌شود که بسرعت اکسیژن آب را مصرف می‌کنند. موجودات هوازی موجود در

آب در اثر کمبود اکسیژن از بین رفته و باکتریهای بی‌هوازی در آن رشد می کنند که سموم آنها در آب تجمع می‌یابد.

یونی پورت (UNIPORT) نوعی سیستم انتقالی در غشای سلولی است که در آن تنها یك ماده و فقط در یك جهت منتقل می‌شود.

JOHN TIMBRELL
SECOND EDITION

Introduction to Toxicology

Supervised by:
Dr. Fariborz Keyhanfar
Ph.D of Pharmacology & Toxicology
Iran University of Medical Sciences

Translated by:
Romina Yamini
Pupak Rahimzadeh

تصویر ابوعبدالرحمن الکردی

مقدمه‌ای بر سم‌شناسی

ویرایش دوم

جان تیمبرل استاد سم‌شناسی در دانشکده داروسازی دانشگاه لندن است. وی لیسانس خود را در رشته بیوشیمی در دانشگاه BATH به اتمام رسانده و دکترای خود را در گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی بیمارستان سنت مری دانشگاه لندن در رشته متابولیسم دارویی اخذ نموده است. پروفسور تیمبرل در توسعه و تدریس سم‌شناسی در دوره‌های کارشناسی و کارشناسی ارشد دانشگاه لندن نقش عمده‌ای داشته و پایه گذار دوره جدید لیسانس در رشته سم‌شناسی در دانشگاه لندن نیز می‌باشد. وی مؤلف کتاب اصول بیوشیمیایی سم‌شناسی و ویراستار ماهنامه علمی BIOMARKERS می‌باشد.

فریبرز کیهانفر استادیار فارماکولوژی و سم‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی ایران است. وی پس از گذراندن تحصیلات پیش دانشگاهی و لیسانس در کشور انگلستان، فوق‌لیسانس خود را در رشته شیمی پزشکی و متابولیسم دارویی در دانشگاه SUSSEX به اتمام رساند و در اسفند ماه ۱۳۶۹ دکترای خود را در گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی بیمارستان سنت مری دانشگاه لندن در رشته متابولیسم دارویی اخذ نموده است. در فروردین ماه ۱۳۷۰ دیپلم دکترای کالج سلطنتی دانشگاه لندن را در فارماکولوژی و سم‌شناسی دریافت کرده و از سال ۱۳۷۰ به تدریس فارماکولوژی و سم‌شناسی در رشته‌های پزشکی، کارشناسی و کارشناسی ارشد در دانشگاه علوم پزشکی ایران مشغول گردیده است.

شابک ۹ـ ۳۸۵ـ ۴۲۳ـ ۹۶۴
ISBN 964 - 423 - 385 - 9

انتشارات اطلاعات

۷۵۰۰ ریال